

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis doctoral

ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE EPILEPSIA TRAS UNA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

Doctorando

Daniel Campos Fernández

Directores de tesis

Estevo Santamarina Pérez

Manuel Toledo Argany

Tutor

José Álvarez Sabín

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Manu y Estevo, por su paciencia, motivación y guía.

A Laura y Manolo, por la psicoterapia y los kilos de chocolate consumidos en esta tesis doctoral.

A Elena y Sofía, por las expediciones inter-Nacionales.

A Samu, Javi, Enric y Anna, por el apoyo (y las risas) diarias.

A Silvia, la eficiencia hecha persona.

A Ale y Arnau, otras dos caras de mi misma moneda.

A Edo, fuente de inspiración y locura.

A Chris y Lucas, compañía infalible, aún en la distancia.

Y por supuesto a mis padres, incondicionales, a quienes debo todo.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

ACM	Arteria cerebral media
ACoA	Arteria comunicante anterior
aHSA	Hemorragia subaracnoidea aneurismática
AUC	Del inglés, <i>Area Under the Curve</i>
CSA	Crisis sintomática aguda
DALY	Del inglés, <i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DEE	Descargas epileptiformes esporádicas
DNIT	Déficit neurológico isquémico tardío
ECV	Enfermedad cerebrovascular
EEG	Electroencefalograma
EOS	Del inglés, <i>Early Onset Seizures</i>
GCS	Del inglés, <i>Glasgow Coma Scale</i>
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HIC	Hemorragia intracerebral
HR	Del inglés, <i>Hazard Ratio</i>
HTIC	Hipertensión intracraneal
H&H	Hunt & Hess (escala)
IC	Intervalo de confianza
ILAE	Del inglés, <i>International League Against Epilepsy</i>
ISAT	Del inglés, <i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i>
MAC	Medicación anticrisis
mi-RNA	Micro-RNA
mRS	Del inglés, <i>modified Rankin Scale</i>
PRP	Patrones rítmicos y periódicos
RIQ	Rango intercuartílico
ROC	Del inglés, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
TC	Tomografía computarizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
WFNS	Del inglés, <i>World Federation of Neurosurgical Societies</i>

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Análisis univariante de los factores asociados con el desarrollo de epilepsia.	59-60
Tabla 2	Análisis de regresión de Cox múltiple. Factores asociados de forma independiente con el desarrollo de epilepsia.	60
Tabla 3	Cálculo de la puntuación RISE. Los puntos asociados a cada predictor independiente se suman para obtener la puntuación de riesgo total.	62
Tabla 4	Principales variables de EEG - TC y su asociación con el desarrollo de epilepsia.	65
Tabla 5	Regresión de Cox múltiple y análisis de interacción. Factores asociados de forma independiente con el desarrollo de epilepsia y la influencia del tratamiento concomitante con MAC/anestésicos sobre los hallazgos del EEG.	67

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Clasificación de la epilepsia según el documento de consenso de la ILAE 2017. <i>Adaptado de Scheffer et al, 2017</i>	17
Figura 2	Representación esquemática de las diferentes fases del proceso de epileptogénesis.	23
Figura 3	Esquema de la evolución temporal de la epileptogénesis. Las curvas en rojo representan las diferentes posibilidades de su curso natural. Las curvas en verde, los puntos de intervención externa que permitirían modificar la enfermedad. <i>Adaptado de Pitkänen A, 2010</i>	24
Figura 4	Curvas de Kaplan-Meier representando el tiempo transcurrido hasta la primera crisis remota no provocada en función de cada una de las variables independientes	61
Figura 5	Estimación del riesgo de epilepsia según la puntuación RISE, poder de discriminación de 0 a 5 años y curva ROC del modelo en la cohorte de inicial.	63
Figura 6	Estimación del riesgo de epilepsia según la puntuación RISE, poder de discriminación de 0 a 5 años y curva ROC del modelo en la cohorte de validación.	64
Figura 7	Estimación del riesgo de epilepsia según los hallazgos EEG y TC. (A) Estratificación de tasa de crisis remotas. (B) Curva ROC del modelo.	67
Figura 8	Representación de las diferentes causas de afectación cortical en TC. (A) HSA asociada a HIC por ruptura de aneurisma ACoA. (B) Complicaciones del tratamiento del aneurisma: [B.1] Infarto frontal derecho tras tratamiento endovascular (“coiling”) de un aneurisma ACoA; [B.2] Lesión temporal izquierda secundaria a clipaje de aneurisma ACM. (C) Infartos multiterritoriales en contexto de DNIT. (D) Lesiones combinadas por a HSA de alto grado, craniectomía, clipaje de aneurisma ACM izquierda y drenaje de HIC.	71
Figura 9	Ejemplos de los diferentes patrones de EEG. (A) DEE: descargas epileptiformes esporádicas en región temporal derecha. (B) PRP: descargas lateralizadas periódicas sobre región temporal derecha. (C) Ictal: descargas lateralizadas periódicas sobre cuadrante posterior derecho que evolucionan a patrón crítico.	72

Figura 10 Ejemplo de la asociación entre la afectación cortical en TC y las anomalías focales no epileptiformes en EEG. Infarto témporo-parietal derecho (izquierda) correlacionado con la presencia de lentificación focal sobre región temporal derecha (derecha). 73

ÍNDICE

ABSTRACT	9
RESUMEN	12
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. EPILEPSIA. CONCEPTO Y GENERALIDADES	16
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	16
1.1.2. CLASIFICACIÓN	17
1.1.3. MORBIMORTALIDAD, IMPACTO SOCIOECONÓMICO E IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN	18
1.2. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y EPILEPSIA	20
1.2.1. FACTORES DE RIESGO DE EPILEPSIA POST-HSA	20
1.2.1.1. <i>Características clínicas</i>	20
1.2.1.2. <i>Características radiológicas y anatómicas</i>	21
1.2.1.3. <i>Tipo de tratamiento en fase aguda</i>	21
1.2.1.4. <i>Crisis sintomáticas agudas</i>	21
1.2.1.5. <i>Complicaciones</i>	21
1.2.1.6. <i>Factores moleculares</i>	22
1.2.1.7. <i>Cambios en la expresión génica</i>	22
1.3. EPILEPTOGENESIS TRAS LESIÓN CEREBRAL ADQUIRIDA	23
1.3.1. CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA	23
1.3.2. BIOMARCADORES DE EPILEPTOGENESIS	24
1.3.3. FORTALEZAS DEL MODELO DE LESIÓN CEREBRAL ADQUIRIDA	26
1.3.4. PREVENCIÓN DE LA EPILEPTOGENESIS. LA HSA ANEURISMÁTICA COMO MODELO ESPECÍFICO.....	27
2. HIPÓTESIS.....	29
3. OBJETIVOS	31
4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA	33
4.1. PREDICTIVE MODEL FOR ESTIMATING THE RISK OF EPILEPSY AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: THE RISE SCORE	34
4.2. EARLY FOCAL ELECTROENCEPHALOGRAPH AND NEUROIMAGING FINDINGS PREDICT EPILEPSY DEVELOPMENT AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE	47

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	56
5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA aHSA.	58
5.2. VARIABLES ASOCIADAS AL DESARROLLO DE EPILEPSIA POST-aHSA.....	59
5.2.1. DESARROLLO DE LA ESCALA PREDICTORA	61
5.3. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO PROPUESTO	63
5.4. CARACTERÍSTICAS DE LA TC CRANEAL Y EEG DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO.....	64
5.4.1. VARIABLES DE NEUROIMAGEN	64
5.4.2. VARIABLES DE ELECTROENCEFALOGRAMA	65
5.4.3. PREDICTORES INDEPENDIENTES DEL DESARROLLO DE EPILEPSIA	66
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	68
6.1. PREDICTORES CLÍNICOS	69
6.2. PREDICTORES DE TC CRANEAL Y ELECTROENCEFALOGRAMA	70
6.3. RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DE LOS HALLAZGOS	74
7. CONCLUSIONES	76
8. LÍNEAS DE FUTURO	78
9. BIBLIOGRAFÍA	81
10. ANEXOS	91
10.1. ESCALAS.....	92
10.1.1. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS).....	92
10.1.2. ESCALA WFNS (WORLD FEDERATION OF NEUROSURGICAL SOCIETIES)	92
10.1.3. ESCALA HUNT & HESS	93
10.1.4. ESCALA VASOGRADE	93
10.1.5. ESCALA DE FISHER MODIFICADA	93
10.2. FUENTES DE FINANCIACIÓN	94

ABSTRACT

Introduction: Seizures are a common complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) in both acute and late stages: 10-20% acute symptomatic seizures, 12-25% epilepsy rate at five years. Compared to other acute brain injuries, aSAH provides advantages as a model of acquired epilepsy: patients are younger, have fewer comorbidities and their rate of epilepsy is significantly higher than in other structural causes (ischemic stroke 6%, intracerebral hemorrhage 12%). Furthermore, there is a notable correlation between post-SAH seizures and significantly increased mortality and severe disability. Therefore, preventing such seizures might potentially improve the prognosis for patients. The epileptogenic process initiates immediately after brain injury and persists within a range from days to years until the first clinical manifestation appears. Although the latency provides an opportunity to implement disease-modifying therapies, this strategy requires an early and precise identification of patients at higher risk of developing epilepsy. In addition, this capability would be helpful to understand the underlying mechanisms of epileptogenesis, which could be targeted for preventive therapies.

Objectives: Our aim was to determine the rate of the development of epilepsy after aSAH and identify early clinical, electroencephalogram (EEG) and computed tomography (CT) findings that could predict long-term epilepsy. In addition, we aimed to design a predictive model combining those factors to identify the patients at higher risk of developing post-SAH epilepsy.

Methods: We conducted two multicenter, retrospective, longitudinal studies involving adult patients with aneurysmal SAH. We collected and evaluated clinical characteristics (n=419), paraclinical findings (EEG and brain CT, n=278), as well as the rate of early-onset seizures (≤ 7 days from SAH onset), and development of epilepsy. Post-SAH epilepsy was defined as the occurrence of remote unprovoked seizures > 7 days from the bleeding. Multiple Cox regression models were used to identify the variables independently associated with epilepsy development. The best-fitting regression model was used to design a predictive score, whose performance was evaluated in an external validation cohort of 308 patients using ROC curve analysis.

Results: In our sample, 50 patients (11.9%) developed post-SAH epilepsy. Higher premorbid modified Rankin Score (mRS) (HR 4.74 [1.8-12.4], $p=0.001$), Vasograde score (HR 2.45 [1.4-4.2], $p=0.001$), surgical treatment (HR 2.77 [1.6-4.9], $p=0.001$), and the presence of early-onset seizures (EOS) (HR 1.84 [1.0-3.4], $p=0.05$) were the clinical factors independently associated with the development of epilepsy. Multiple Cox regression analysis also showed a higher risk of long-term epilepsy in patients with cortical lesions on brain CT (HR 2.6 [1.3-5.2], $p=0.009$), focal non-epileptiform EEG abnormalities (HR 3.7 [1.6-8.2], $p=0.002$), and focal epileptiform discharges (HR 6.7 [2.8-15.8], $p<0.001$). The proposed prediction scale (RISE) scored patients based on the previously identified clinical predictors, with a score ranging from 0 to 5 points, and stratified them into three groups: low (0-1), moderate (2-3), and high (4-5) risk (2.9%, 20.8%, and 75.7% remote epilepsy rate, respectively). In the validation cohort, the proposed scale yielded a similar risk distribution and good predictive power for epilepsy development (AUC 0.82; 95%CI 0.74-0.90).

Conclusions: The independent clinical predictors for the development of post-SAH epilepsy were higher premorbid mRS, higher Vasograde score, surgical treatment, and the presence of early-onset seizures. The paraclinical predictors were the presence of cortical involvement on cranial CT and focal EEG abnormalities. Combining these variables in a prediction scale (RISE) allowed to stratify patients according to their risk of epilepsy with high reliability (AUC >80%).

RESUMEN

Introducción: las crisis epilépticas son una complicación frecuente de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (aHSA), tanto durante la fase precoz como remota: 10-20% de crisis sintomáticas agudas, 12-25% de desarrollo de epilepsia a 5 años. Comparada con otros tipos de lesión cerebral, la aHSA presenta ventajas de cara al estudio de la epileptogénesis tras una lesión cerebral adquirida: los pacientes son más jóvenes, tienen menos comorbilidades y la tasa de epilepsia secundaria es sustancialmente mayor que la de otras etiologías estructurales (ej.: ictus isquémico 6%, hemorragia intracerebral 12%). Además, el desarrollo de crisis tras una HSA se ha asociado a una mayor mortalidad y una peor recuperación funcional y cognitiva, con lo que prevenir estas crisis podría contribuir a una mejora del pronóstico. El proceso de epileptogénesis se inicia inmediatamente tras la lesión cerebral y puede llegar a prolongarse durante años hasta la aparición de la primera manifestación clínica. Esta latencia prolongada ofrece una ventana de tratamiento para emplear terapias modificadoras de la enfermedad. No obstante, esta estrategia requiere de una identificación precoz y precisa de los pacientes en riesgo. Además, la identificación de esta población diana ayudaría a profundizar en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al proceso de epileptogénesis, facilitando la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Objetivos: el objetivo del presente trabajo es determinar la tasa de desarrollo de epilepsia tras una aHSA, así como identificar los parámetros clínicos, electroencefalográficos y de neuroimagen capaces de predecir precozmente el riesgo de epilepsia. Además, nos propusimos diseñar un modelo predictivo que combinara estos factores permitiendo identificar con fiabilidad aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar epilepsia post-HSA.

Métodos: se llevaron a cabo dos estudios multicéntricos, retrospectivos y longitudinales de pacientes adultos con diagnóstico confirmado de aHSA. Se recogieron y evaluaron las características clínicas (n=419) y los hallazgos de pruebas complementarias (EEG y TC cerebral, n=278), así como la presencia de crisis de inicio precoz (≤ 7 días desde el sangrado), y el desarrollo

de epilepsia a largo plazo. La epilepsia post-HSA se definió como la aparición de crisis remotas no provocadas >7 días tras la hemorragia. Se emplearon modelos de regresión múltiple de Cox para identificar las variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de epilepsia. El modelo de regresión con mejor ajuste se utilizó para diseñar una escala predictiva cuyo rendimiento se evaluó en una cohorte de validación externa de 308 pacientes mediante un análisis de curva ROC.

Resultados: cincuenta pacientes (11.9% de la muestra) desarrollaron epilepsia post-HSA. Los factores clínicos asociados de forma independiente fueron una puntuación basal más alta en la escala de Rankin modificada (mRS) (HR 4.74 [1.8-12.4], $p=0.001$), la puntuación Vasograde (HR 2.45 [1.4-4.2], $p=0.001$), el tratamiento quirúrgico del aneurisma (HR 2.77 [1.6-4.9], $p=0.001$) y la aparición de crisis de inicio precoz (HR 1.84 [1.0-3.4], $p=0.05$). El análisis mediante regresión de Cox múltiple también identificó un mayor riesgo de desarrollo de epilepsia en pacientes con lesiones corticales en la TC cerebral (HR 2.6 [1.3-5.2], $p=0.009$), anomalías focales no epileptiformes (HR 3.7 [1.6-8.2], $p=0.002$) y descargas epileptiformes focales en el EEG (HR 6.7 [2.8-15.8], $p<0.001$). La escala predictiva propuesta (RISE) puntuaba a los pacientes de 0 a 5 puntos en base a los predictores clínicos identificados previamente, lo que permitía estratificarlos en tres grupos: riesgo bajo (0-1), moderado (2-3) y alto (4-5) (tasa de epilepsia 2.9%, 20.8% y 75.7%, respectivamente). En la cohorte de validación, la escala mostro una distribución similar del riesgo y una buena capacidad predictiva (AUC 0.82; IC 95% 0.74-0.90).

Conclusiones: los predictores clínicos independientes para el desarrollo de epilepsia post-HSA fueron un mayor mRS basal, una mayor puntuación Vasograde, el tratamiento quirúrgico y la presencia de crisis de inicio precoz. Los predictores paraclínicos fueron la presencia de afectación cortical en la TC craneal y de anomalías focales en el EEG. La combinación de las variables en una escala predictiva (RISE) permitió estratificar a los pacientes según su riesgo de epilepsia con alta fiabilidad (AUC >80%).

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Epilepsia. Concepto y generalidades

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (*International League Against Epilepsy*, ILAE) define la epilepsia como un trastorno neurológico que se caracteriza por una predisposición crónica del cerebro a presentar crisis epilépticas no provocadas. A su vez, se denomina “crisis epiléptica” a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro [1]. Esta definición conceptual se amplió en 2014 con una definición operativa, a fin de facilitar el diagnóstico en condiciones de la práctica clínica habitual [2]. Según esta actualización, la epilepsia es una enfermedad que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- ~ Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24h de separación.
- ~ Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis de al menos el 60% durante los 10 años siguientes (similar al riesgo general de recurrencia tras la aparición de dos crisis no provocadas).
- ~ Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

1.1.1. Epidemiología

La epilepsia representa una de las enfermedades neurológicas más frecuentes a nivel mundial, afectando a una población aproximada de 50 millones de personas. Su incidencia global estimada es de 61.4 casos/100000 habitantes-año y su prevalencia de 7.60 casos por cada 1000 habitantes. Estas tasas siguen una distribución bimodal cuando se analizan en función de la edad, de manera que la epilepsia es mucho más frecuente en los extremos de la vida (personas de menos de 1 año y mayores de 85 años) [3].

Además, se prevé que el número de personas con epilepsia aumente progresivamente debido al incremento global de la esperanza de vida, la mayor supervivencia frente a lesiones

potencialmente epileptogénicas (complicaciones perinatales, traumatismos craneoencefálicos, ictus...) y la mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas.

1.1.2. Clasificación

La epilepsia presenta una gran heterogeneidad tanto semiológica como etiológica, lo que ha dificultado el desarrollo de una clasificación sistemática y estable. Los progresivos avances en el conocimiento de su fisiopatología y el mayor desarrollo de técnicas complementarias como la electroencefalografía y la neuroimagen han posibilitado una clasificación más precisa, si bien a costa de una necesidad de revisión y reforma periódicas.

La clasificación más reciente desarrollada por la ILAE propone tres niveles jerárquicos de organización [4]: (1) tipo de crisis epiléptica, (2) tipo de epilepsia, y (3) síndrome epiléptico. Paralelamente a esta organización semiológica se contempla otro nivel, la etiología, que debe investigarse desde el inicio de la enfermedad por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas (Figura 1).

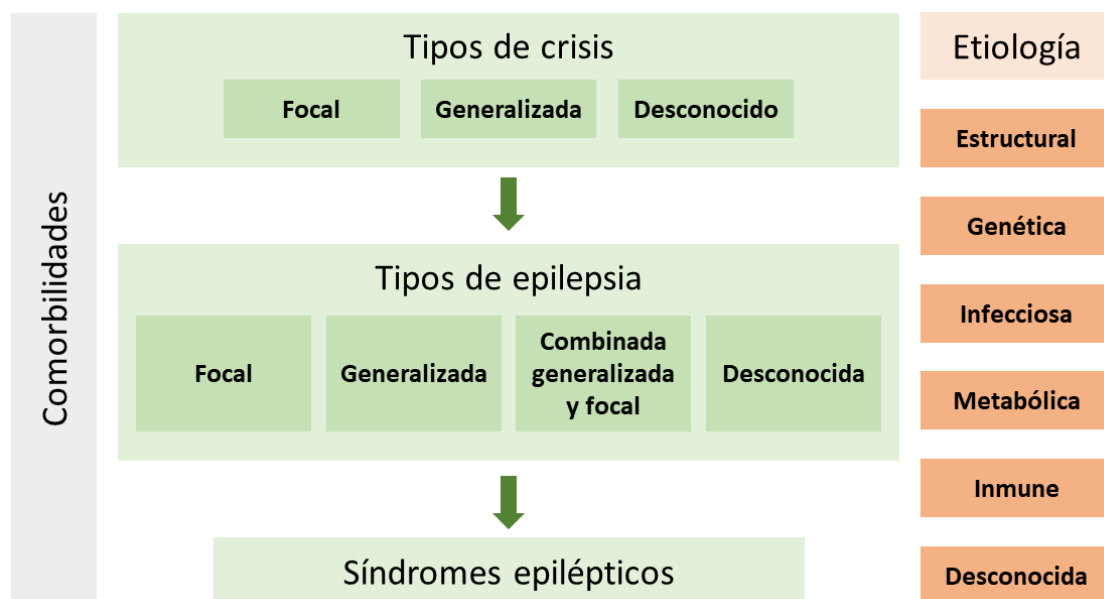


Figura 1. Clasificación de la epilepsia según el documento de consenso de la ILAE 2017. *Adaptado de Scheffer et al, 2017 [4].*

En base a esta clasificación, entre el 20 y el 60% de las epilepsias adquiridas son de etiología estructural secundaria a una lesión cerebral, como por ejemplo un traumatismo craneoencefálico (TCE) o una infección del sistema nervioso central [5]. En nuestro medio la etiología más frecuente es la enfermedad cerebrovascular (ECV), que representa la causa más común de epilepsia adquirida en mayores de 65 años [6].

1.1.3. Morbimortalidad, impacto socioeconómico e importancia de la prevención

Con unos 5 millones de nuevos casos diagnosticados cada año, la epilepsia se ha identificado como una de las enfermedades neurológicas con mayor morbilidad e impacto socioeconómico a nivel mundial, representando un 0.5% de la carga global de enfermedad [7]. El riesgo de muerte prematura en las personas con epilepsia es hasta tres veces mayor que el de la población general y se estima que produce una pérdida de unos 13 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) [8]. Además, casi la mitad de personas con epilepsia asocian comorbilidades somáticas (lesiones físicas, deterioro cognitivo) y/o psiquiátricas que repercuten de forma directa en su calidad de vida y su independencia funcional [9–11]. Este impacto negativo afecta especialmente a niños y adultos jóvenes, siendo la patología neurológica que más carga de enfermedad genera en ese rango de edad [12].

Por otro lado, su naturaleza crónica implica una mayor utilización de los servicios sanitarios y costes económicos a largo plazo. Además, las personas con epilepsia pueden ver limitadas sus oportunidades laborales, su productividad y sufrir estigma, lo que contribuye aún más a la desigualdad social y económica [13].

Cabe destacar que el 25% de los casos de epilepsia son causados por lesiones cerebrales adquiridas (complicaciones perinatales, TCE, enfermedad cerebrovascular, infecciones del sistema nervioso) y por ello potencialmente modificables [14]. Dada la elevada incidencia de la epilepsia y la alta carga de enfermedad que genera, es de esperar que las intervenciones que

realicemos sobre esta población diana puedan ser extremadamente rentables [15]. En este sentido, distinguimos tres puntos de intervención:

- *Prevención de la lesión cerebral adquirida (prevención primaria):* mejora de la atención sanitaria materno-infantil, control de las enfermedades transmisibles, prevención de accidentes y lesiones traumáticas (normativa vial, laboral...), control de los factores de riesgo cardio y cerebrovascular.
- *Prevención de la epileptogénesis tras lesión cerebral (prevención secundaria):* desarrollar modelos de detección precoz de la población de riesgo para guiar el seguimiento y aplicar terapias modificadoras que impidan la instauración de los mecanismos de epileptogénesis.
- *Prevención de la progresión de la epilepsia ya instaurada (prevención terciaria):* desarrollo de nuevos tratamientos (fármacos, cirugía curativa, neuroestimulación, etc.) que controlen las complicaciones derivadas de la enfermedad. Se estima que, con un adecuado diagnóstico y tratamiento, hasta el 70% de las personas con epilepsia podrían estar libres de crisis y desarrollar una vida sin limitaciones [16].

En base a esto, la epilepsia secundaria a lesión cerebral adquirida parece una diana óptima y accesible sobre la que dirigir intervenciones destinadas a reducir la carga de enfermedad de la epilepsia a nivel global, logrando atenuar sus consecuencias médicas y socioeconómicas de forma significativa y contribuyendo a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

1.2. Hemorragia subaracnoidea y epilepsia

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un subtipo infrecuente de hemorragia cerebral (3% de todos los ictus) que en el 85% de casos se produce por la ruptura de un aneurisma cerebral [17]. A pesar de su baja incidencia (2-6 casos por cada 100000 habitantes/año [18]) y los avances en el manejo terapéutico, supone un impacto significativo en la calidad de vida y los años perdidos por discapacidad: el 35% de los pacientes afectados fallecen antes del primer año y el 20-30% de los supervivientes serán dependientes para las actividades básicas de la vida diaria [19,20].

Las crisis epilépticas son una complicación frecuente de la HSA aneurismática (aHSA) tanto en la fase aguda como en el periodo remoto: 10-20% de los pacientes presentan crisis sintomáticas agudas durante el ingreso hospitalario y el 12-25% desarrollarán epilepsia durante los siguientes 5 años (la mayoría de ellos en el primer año) [21,22].

1.2.1. Factores de riesgo de epilepsia post-HSA

Como circunstancias asociadas al desarrollo de epilepsia tras una aHSA se han identificado los siguientes factores:

1.2.1.1. Características clínicas

La gravedad clínica de la HSA se define a partir de escalas validadas que se basan fundamentalmente en la afectación del nivel de consciencia y la presencia de déficit neurológico focal: GCS (*Glasgow Coma Scale*), escala Hunt & Hess; WFNS (*World Federation of Neurosurgical Societies scale*), Vasograde [23–25]. Se consideran HSA de alto grado aquellas con una puntuación de 4-5 en la escala WFNS y/o Hunt & Hess o una puntuación “Red” en la escala Vasograde [26,27]. Las HSA de alto grado se han relacionado con un peor pronóstico y una mayor incidencia de crisis epilépticas, por lo que uso de las escalas de gravedad clínica podría ayudar a predecir el riesgo de desarrollo de epilepsia [28,29].

1.2.1.2. Características radiológicas y anatómicas

La localización y extensión de la HSA según la escala de Fisher [30,31], la presencia de hematoma intraparenquimatoso asociado y la ruptura de aneurismas de circulación anterior (sobre todo la arteria cerebral media) se han relacionado con una mayor incidencia de crisis [29,32,33].

1.2.1.3. Tipo de tratamiento en fase aguda

Tras la publicación del ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) en 2015, el tratamiento de control del aneurisma roto en la aHSA ha pasado de ser quirúrgico a preferentemente endovascular. Este estudio mostró que los pacientes sometidos a tratamiento endovascular tenían mejor pronóstico funcional al año y menor riesgo de epilepsia que los que se sometían a clipaje quirúrgico [34].

1.2.1.4. Crisis sintomáticas agudas

Según el documento de consenso de la ILAE 2010, se considera crisis sintomática aguda aquella que ocurre en los primeros 7 días tras la lesión cerebral [35]. Su aparición se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de epilepsia [36,37]. Sin embargo, la bibliografía existente es contradictoria y la profilaxis con fármacos anticrisis durante la fase aguda no ha demostrado eficacia [38].

1.2.1.5. Complicaciones

- *Resangrado*: es la complicación temprana (<72h) más frecuente de la aHSA no tratada e implica una alta mortalidad (20-60%). Se asocia a un mayor volumen de sangrado y daño estructural secundario y, por ende, a mayor riesgo de desarrollo de epilepsia [39].
- *Hidrocefalia aguda*: la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo obstruye la dinámica circulatoria del líquido cefalorraquídeo y produce un aumento de la presión intracraneal que suele requerir de un drenaje ventricular externo para controlarla. Esta complicación se ha relacionado un mayor riesgo de crisis epilépticas [40].

- *Déficit neurológico isquémico tardío (DNIT)*: se define como un nuevo déficit neurológico focal y/o disminución de consciencia (reducción de GCS ≥ 2 puntos) de más de 1 hora de duración, o bien la aparición de nuevas lesiones isquémicas en neuroimagen [41]. Aparece en el 30% de los pacientes y es uno de los determinantes fundamentales de mal pronóstico tras una HSA, habiéndose asociado también a mayor riesgo de desarrollo de epilepsia [42,43].

1.2.1.6. Factores moleculares

Tras una HSA se produce una cascada inflamatoria sistémica. Se han identificado ciertos biomarcadores séricos (TNF-R1, hsCRP, transtiretina) que se asocian a la aparición de crisis epilépticas y sugieren un sustrato proinflamatorio como base fisiopatológica del proceso de epileptogénesis que tiene lugar tras una aHSA [44].

1.2.1.7. Cambios en la expresión génica

Los microRNAs (mi-RNAs) son pequeños fragmentos de ARN no codificante que regulan la traducción del ARN mensajero. Pueden detectarse en sangre y otros líquidos biológicos, lo que los hace atractivos a la hora de establecerse como potenciales biomarcadores. Diversos estudios han puesto de manifiesto que en la HSA se produce una desregulación de los mi-RNA, de manera que su cuantificación podría predecir el riesgo de DNIT, el pronóstico funcional y el proceso de epileptogénesis. En base a la literatura, los mi-RNA más prometedores serían los subtipos miR-3177-3p, miR-24 y miR-9-3p [45–47].

1.3. Epileptogénesis tras lesión cerebral adquirida

1.3.1. Concepto y fisiopatología

La epileptogénesis es el mecanismo por el que el tejido cerebral normal adquiere la capacidad de generar crisis epilépticas espontáneas dando lugar al desarrollo de una enfermedad epiléptica y la progresión de la misma una vez instaurada [48]. Es decir, es un proceso dinámico que se inicia con el primer cambio epileptogénico del tejido cerebral (en este caso, un daño estructural) y que se extiende más allá de la primera crisis no provocada y del propio diagnóstico de epilepsia, contribuyendo a su progresión (desarrollo de farmacoresistencia, neurodegeneración secundaria...) [49].

La epileptogénesis engloba múltiples procesos simultáneos entre los que se incluyen la remodelación de los circuitos neuronales, activación de la microglía, disfunción de la barrera hematoencefálica y gran número de fenómenos inflamatorios, tanto específicamente cerebrales como sistémicos. En las fases iniciales también pueden aparecer crisis sintomáticas agudas (CSA) que perpetúan estos cambios. Además, todo el proceso es modulado por la predisposición genética individual. El resultado final es una hiperexcitabilidad neuronal y un descenso del umbral epileptógeno, apareciendo las primeras crisis no provocadas (Figura 2) [50–52].

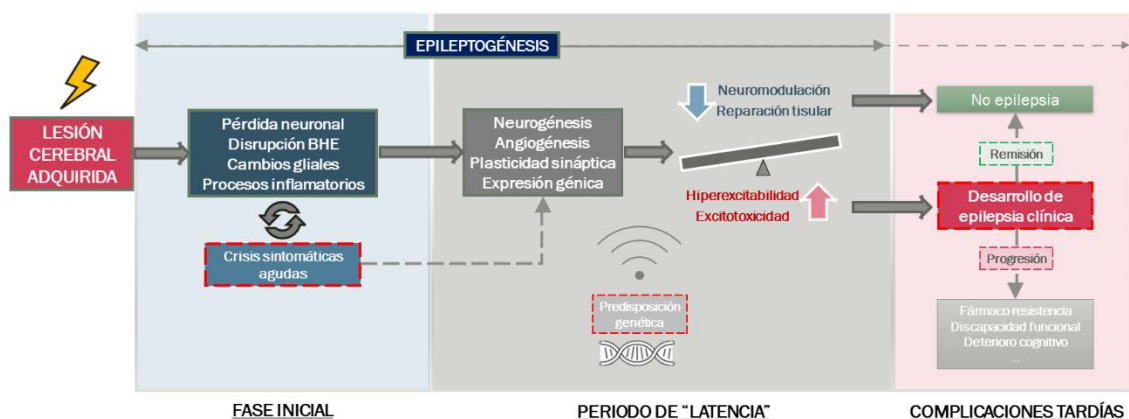


Figura 2. Representación esquemática de las diferentes fases del proceso de epileptogénesis.

Debido a su complejidad, el proceso de epileptogénesis será diferente y tendrá una latencia variable en cada sujeto aun partiendo de la misma lesión inicial. Por un lado, la mayoría de ellos no llegarán nunca a desarrollar la enfermedad clínica (ej. sólo el 20-50% de pacientes que sufren un TCE moderado-grave desarrollaran epilepsia)[53]. En los que sí, algunos sufrirán una progresión con aparición de crisis refractarias, mientras que otros casos se mantendrán estables o incluso podrían experimentar una remisión espontánea. Esto refleja la existencia de diferentes momentos en el tiempo sobre los que podríamos actuar para modificar la historia natural de la epilepsia (Figura 3).

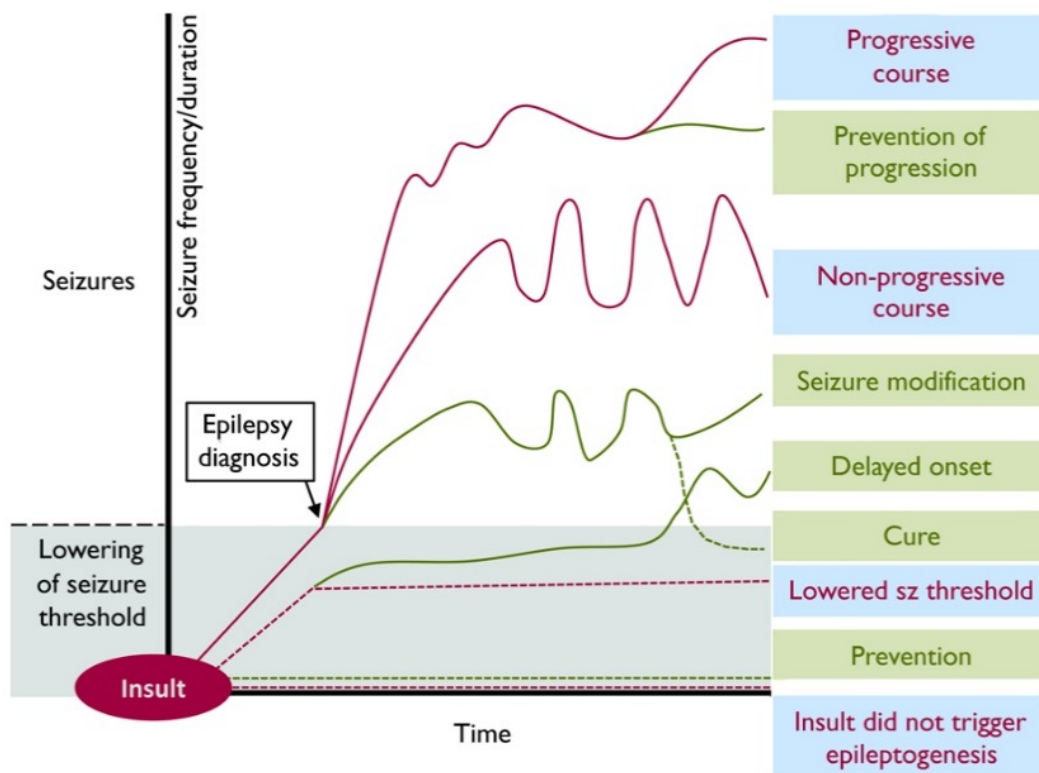


Figura 3. Esquema de la evolución temporal de la epileptogénesis. Las curvas en rojo representan las diferentes posibilidades de su curso natural. Las curvas en verde, los puntos de intervención externa que permitirían modificar la enfermedad. *Adaptado de Pitkänen A, 2010 [48].*

1.3.2. Biomarcadores de epileptogénesis

Un biomarcador es un indicador subrogado que sirve como medidor objetivo de un proceso biológico (tanto fisiológico como patogénico) o de la respuesta a una exposición o intervención

(incluyendo las intervenciones terapéuticas)[54]. Existen dos formas principales de clasificarlos, en base al proceso en el que participan o según la característica o técnica que se emplee para la medición:

- *De acuerdo al proceso:* diagnósticos, de riesgo o susceptibilidad, pronósticos, de respuesta, de seguridad... Cabe destacar que estas categorías no son mutuamente excluyentes, es decir, un mismo biomarcador puede ser indicador de varios procesos de forma simultánea.
- *De acuerdo a la técnica/característica:* biomarcadores clínicos, radiológicos, electrofisiológicos, moleculares, genéticos, anatomopatológicos...

En el ámbito de la epileptogénesis, la identificación de biomarcadores es de gran interés y relevancia. Entre sus potenciales usos destaca la identificación precoz de los pacientes en riesgo, la monitorización precisa de la progresión de la enfermedad en fases prodrómicas, y la evaluación en tiempo real del efecto de una intervención terapéutica, reduciendo el tiempo de seguimiento necesario para demostrar o refutar su eficacia [55].

A fecha de 2020, existían más de 2800 artículos indexados sobre biomarcadores y epilepsia, cifra que aumenta exponencialmente y cuyo análisis resulta inabarcable [56]. El primer reto es el cribado del elevado número de biomarcadores descritos en la literatura para poder identificar los parámetros más prometedores. El biomarcador ideal debería ser selectivo del proceso de epileptogénesis, no invasivo, estable en el tiempo, reproducible y económicamente viable. Además, debería presentar una alta sensibilidad y especificidad, con un área bajo la curva (AUC) >80% [57]. No obstante, dada la complejidad etiológica y fisiopatológica de la epileptogénesis, es improbable que lleguemos a disponer de un biomarcador único “ideal” que reúna los requisitos. La aproximación más plausible se basaría en desarrollar modelos combinados de parámetros sinérgicos capaces de sondear el proceso desde diferentes puntos de vista.

El segundo problema es que los estudios realizados hasta el momento son heterogéneos y en su mayoría se centran en patologías específicas, lo que limita su reproducibilidad. Además, algunos de ellos requieren técnicas invasivas o costosas, inviables en la práctica clínica [57]. Una solución práctica sería encontrar biomarcadores que puedan trasladarse a distintos tipos de lesión cerebral y que, al mismo tiempo, sean rápidos y sencillos de identificar. En el contexto de un paciente con daño cerebral adquirido, las herramientas más rentables que tenemos a nuestro alcance son las características clínicas, la neuroimagen (especialmente la TC) y el EEG, ya que no son invasivas y forman parte de la práctica clínica habitual [58].

1.3.3. Fortalezas del modelo de lesión cerebral adquirida

La lesión cerebral adquirida se ha posicionado como el modelo más óptimo para el estudio de la epileptogénesis a nivel preclínico y clínico por tres ventajas principales:

- **Elevada frecuencia:** las lesiones cerebrales adquiridas representan al menos una cuarta parte de todas las causas de epilepsia (una proporción probablemente infraestimada)[14]. Esto facilita la adquisición de sujetos de estudio, a la vez que implica un mayor beneficio hipotético de futuros tratamientos modificadores.
- **Cronología y mecanismo causal conocidos:** el momento preciso de inicio y el tipo de daño causal (traumático, isquémico, inflamatorio...) son fácilmente determinables, lo que simplifica el estudio longitudinal del proceso [59].
- **Latencia de aparición:** la epileptogénesis presenta un desarrollo y latencia variables (generalmente de meses a años) hasta la primera manifestación clínica, los cuales están condicionados por la etiología específica que inicia el proceso y las comorbilidades del paciente [53]. Esta característica permitiría aplicar estrategias modificadoras de la enfermedad (terapias antiepileptogénicas) durante el periodo ventana.

Además, la aparición de crisis epilépticas en un contexto de lesión cerebral se ha relacionado con una mayor mortalidad y un impacto negativo sobre la recuperación funcional y cognitiva a largo plazo [22,60–62]. Su prevención permitiría mejorar la supervivencia, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

El principal inconveniente es la gran heterogeneidad de las lesiones cerebrales que pueden iniciar el proceso. No obstante, la evidencia actual sugiere que existen mecanismos comunes a todos los tipos de daño cerebral adquirido que explican la generación de crisis [59]. Seleccionar una etiología frecuente y accesible facilitaría la investigación, pudiéndose trasladar los nuevos conocimientos al resto de modelos.

En este sentido, cabe destacar que la enfermedad cerebrovascular (ECV) es la principal causa de epilepsia en adultos mayores de 60 años y su incidencia sigue en aumento debido al envejecimiento poblacional y la mayor supervivencia derivada de las innovaciones terapéuticas como el tratamiento endovascular [14,63]. Dentro de los diferentes subtipos de ictus, la hemorragia subaracnoidea es la que se asocia a una mayor tasa de desarrollo de epilepsia (hasta un 25% a 5 años)[64], lo que la convierte en un atractivo modelo de estudio.

1.3.4. Prevención de la epileptogénesis. La HSA aneurismática como modelo específico

El proceso de epileptogénesis presenta una latencia variable desde la lesión cerebral hasta la aparición de la primera manifestación clínica (la primera crisis remota) que nos da la oportunidad de aplicar terapias antiepileptogénicas que modifiquen su historia natural y prevengan la instauración de la epilepsia [55].

Aunque en el ámbito preclínico se han identificado múltiples tratamientos que han demostrado efecto antiepileptogénico, aún no ha podido trasladarse esta evidencia a la práctica clínica habitual [65]. La principal explicación es que a día de hoy un eventual ensayo clínico aleatorizado es inviable a nivel económico al requerir un tamaño muestral y un tiempo de seguimiento inabarcables: sólo una proporción limitada de pacientes (hasta el 25% en el caso de la aHSA) desarrollarán una epilepsia clínica y la misma latencia que nos ofrece una ventana de intervención puede llegar a alargarse años.

La solución más práctica a este problema pasa por identificar biomarcadores y desarrollar modelos predictores fiables que estratifiquen el riesgo de epilepsia de forma precoz y precisa, de manera que permitan la realización de estudios de “población enriquecida”[66].

Esta estrategia se ha explorado en la enfermedad cerebrovascular dando lugar al desarrollo de escalas predictoras como CAVE y SeLECT, que estiman el riesgo de crisis remotas no provocadas tras un ictus isquémico y una hemorragia intracerebral respectivamente [67,68]. Poniendo el foco en la aHSA, disponer de un modelo similar sería de interés dadas las ventajas de esta patología como modelo de epilepsia adquirida: los pacientes son más jóvenes (mayor periodo de observación), tienen menos comorbilidades (menos factores confusores) y su tasa de desarrollo de epilepsia es significativamente mayor que la de otros subtipos de ictus (6% en el ictus isquémico, 12% en la hemorragia intracraneal) [69]. Además, dado que la aparición de crisis posteriores al sangrado se ha relacionado con un aumento significativo de la mortalidad y la discapacidad grave, la prevención de estas crisis podría implicar una mejora significativa en el pronóstico de los pacientes [70].

Desde el punto de vista de la investigación clínica, el desarrollo de modelos predictores de epileptogénesis tras lesión cerebral adquirida es una prioridad. Su aplicación permitiría personalizar el seguimiento de los pacientes en función de su riesgo individual, potenciaría el estudio de la fisiopatología y la identificación de nuevas dianas terapéuticas antiepileptogénesis, y ayudaría a superar el actual “gap” preclínico-clínico con el diseño de ensayos clínicos coste-efectivos [55,71].

2. HIPÓTESIS

La hemorragia subaracnoidea representa un modelo óptimo para el estudio de la epileptogénesis tras una lesión cerebral adquirida. No obstante, la limitada proporción de pacientes que desarrollan epilepsia (hasta el 25%) y el prolongado tiempo de latencia hacen necesario desarrollar modelos predictores para poder aplicar terapias antiepileptogénesis que modifiquen su historia natural. En el contexto de un paciente con HSA, las herramientas más rentables que tenemos a nuestro alcance son los datos y escalas clínicas, la neuroimagen (especialmente la TC) y el electroencefalograma (EEG), ya que no son invasivas y forman parte de la práctica clínica habitual.

Nuestra hipótesis es que el análisis dirigido de diferentes marcadores clínicos, electroencefalográficos y radiológicos evaluados durante las primeras semanas tras una HSA nos permitiría desarrollar un modelo predictivo con alta especificidad que estratifique a los pacientes en función del riesgo de desarrollo de epilepsia. El modelo tendría aplicabilidad clínica directa, permitiendo un seguimiento más estrecho e individualizado de los pacientes con mayor riesgo de complicaciones tras el alta hospitalaria. Además, facilitaría la investigación de la epileptogénesis y serviría para explorar nuevos biomarcadores (moleculares, genéticos...), permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Por último, facilitaría la investigación traslacional de los tratamientos antiepileptogénesis identificados a nivel preclínico, al permitir el diseño de ensayos clínicos aleatorizados de población enriquecida que sean coste-efectivos.

Todo ello permitiría mitigar el impacto negativo de la epilepsia en los pacientes con HSA y otros tipos de daño cerebral adquirido y, así, disminuir la carga global de enfermedad a largo plazo.

3. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

- Establecer la tasa de epilepsia tras una hemorragia subaracnoidea aneurismática (aHSA) e identificar las características demográficas y clínicas que se asocien a su desarrollo.

Objetivos Secundarios:

- Diseñar un modelo predictor basado en variables clínicas precoces obtenidas durante el ingreso hospitalario que permita estimar de forma temprana el riesgo de epilepsia tras aHSA.
- Analizar los hallazgos de neuroimagen y las anomalías electroencefalográficas detectables durante el periodo de hospitalización y valorar su asociación con el desarrollo de epilepsia post-HSA.
- Evaluar la capacidad y fiabilidad de las variables clínicas y paraclínicas identificadas a la hora de predecir el desarrollo de epilepsia post-HSA.

4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

**Predictive Model for Estimating the Risk of Epilepsy After Aneurysmal
Subarachnoid Hemorrhage: The RISE score**

Campos-Fernández, D; Rodrigo-Gisbert, M; Abraira L; Quintana, M; Santafé, M; Lallana, S;
Fonseca, E; Toledo, M; Gándara, DF; Arikan, F; Tomasello, A; Sala-Padró, J; Falip, M; López-
Ojeda, P; Gabarrós, A; Sánchez, A; Santamarina, E. Predictive Model for Estimating the Risk of
Epilepsy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The RISE Score. *Neurology*
2024;102(8):e209221. doi: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

DOI: 10.1212/wnl.0000000000209221

**Early focal electroencephalogram and neuroimaging findings predict
epilepsy development after aneurysmal subarachnoid hemorrhage**

Campos-Fernández, D; Montes, A; Thonon, V; Sueiras M; Rodrigo-Gisbert, M; Pasini, F;
Quintana, M; López-Maza, S; Fonseca, E; Coscojuela, P; Santafe, M; Sánchez, A; Arian, F;
Gandara, DF; Sala-Padró, J; Falip, M; López-Ojeda, P; Gabarrós, A; Toledo, M; Santamarina, E;
Abaira, L. *Early focal electroencephalogram and neuroimaging findings predict epilepsy
development after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Epilepsy Behav.*

2024;102(8):e209221. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109841

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

La presente tesis doctoral está compuesta de dos estudios longitudinales retrospectivos con un objetivo final común: identificar biomarcadores predictores de desarrollo de epilepsia tras una HSA aneurismática. El primero se centra en las características clínicas basales de la patología a estudio, que se combinan para el diseño de una escala predictiva de epilepsia y su posterior validación en una muestra externa. El segundo evalúa de manera conjunta los pacientes de dos centros para identificar predictores paraclínicos de desarrollo de epilepsia analizando las pruebas de neuroimagen y electroencefalograma realizados durante el ingreso hospitalario.

Los pacientes de ambos centros se obtuvieron a partir de un registro informatizado de diagnóstico al alta de cumplimentación obligatoria, del que se seleccionaron aquellos con un diagnóstico confirmado de HSA aneurismática. Los criterios de exclusión fueron: (1) diagnóstico previo de epilepsia, (2) antecedente de lesión estructural cerebral, y (3) periodo de seguimiento inferior o igual 7 días (en base a la recomendación actual de la ILAE sobre el criterio de tiempo que define las crisis epilépticas sintomáticas agudas). En el segundo estudio también se excluyeron aquellos pacientes que no disponían de ningún registro EEG durante el ingreso hospitalario. Tras aplicar los criterios de exclusión se incluyeron un total de 727 pacientes en el primer estudio (419 en la muestra inicial [muestra 1], 308 en la de validación externa [muestra 2]) y 278 en el segundo estudio [muestra 3].

Dado que cada subgrupo de pacientes se recogió con un objetivo específico, los resultados han de subdividirse e interpretarse en ese contexto. Con la población de la muestra 1 se evaluaron las características basales del global de los pacientes afectados de aHSA y se identificaron los predictores clínicos de desarrollo de epilepsia. Con la muestra 2 se validaron externamente esos hallazgos, por lo que sólo se recogieron las variables de interés respecto a la muestra inicial. Por último, con la muestra 3 se analizó la capacidad predictiva de las pruebas complementarias, lo que implica un sesgo de selección (exclusión de los pacientes sin EEG) que hace desaconsejable su uso para el resto de análisis.

Por este motivo, el resumen global de resultados se presenta referenciando cada parte del análisis a la muestra de pacientes adecuada para su interpretación, estructurándose de la siguiente manera:

- ~ Descripción de las características demográficas y clínicas de la población de estudio (aHSA): muestra 1 (apartado 5.1).
- ~ Identificación de las variables asociadas con el desarrollo de epilepsia tras una aHSA y diseño de una escala predictora: muestra 1 (apartado 5.2).
- ~ Validación externa de las variables predictoras independientes y de la capacidad predictiva del modelo: muestra 2 (apartado 5.3).
- ~ Características de la TC craneal y EEG predictoras de desarrollo de epilepsia: muestra 3 (apartado 5.4).

5.1. Características sociodemográficas y clínicas de la aHSA

De los 419 pacientes incluidos, 64% (n=269) eran mujeres con una media de edad de 59±14 años y una mediana de seguimiento de 4.2 años (RIQ 1.0-6.9). La mediana de mRS premórbido fue 0 (IQR 0-1); la hipertensión fue la comorbilidad más frecuente (46%, n=193). La mediana de seguimiento fue de 4.2 años (IQR 1.0-6.9)

Respecto a las características de la HSA, 156 pacientes (37.2%) presentaron una aHSA de alto grado (WFNS 4-5 al ingreso) con una mediana de mFisher de 4 (RIQ 3-4). El valor de Vasograde predominante fue el “Yellow” (56.8%, n=238). La localización más frecuente del aneurisma roto fue la arteria comunicante anterior (33.7%, n=141) y el tratamiento de elección fue un procedimiento endovascular (64.2% vs 25.1% abordaje quirúrgico).

La hidrocefalia fue la complicación más frecuente (45.8%, n=192), seguida del déficit isquémico retardado (DNIT) (33.7%, n=141). Ochenta y cuatro pacientes (20%) presentaron crisis de inicio precoz (*early-onset seizures*, EOS), el 73% de las cuales se produjeron en las primeras 24 horas tras el debut del sangrado.

5.2. Variables asociadas al desarrollo de epilepsia post-aHSA

Cincuenta pacientes (11.9%) desarrollaron epilepsia con una mediana de latencia de 207 días (RIQ 90-479). En el análisis univariante, el desarrollo de epilepsia fue más frecuente en pacientes con discapacidad funcional previa (mRS ≥ 2 , $p=0.012$), EOS ($p=0.002$), tratamiento quirúrgico ($p<0.001$) y hematoma intracerebral asociado ($p=0.006$), así como la mayor gravedad clínica de la HSA evaluada por las escalas WFNS ($p<0.001$), Hunt&Hess ($p=0.002$) y Vasograde ($p<0.001$). No se encontraron asociaciones significativas con la puntuación de mFisher ($p=0.202$), el desarrollo de DNIT ($p=0.873$), ni con cualquier otra variable basal o complicación de la aHSA. La tabla 1 muestra un análisis detallado de las variables demográficas y clínico-radiológicas en función del desarrollo de epilepsia, así como los resultados derivados del análisis univariante.

Tabla 1. Análisis univariante de los factores asociados con el desarrollo de epilepsia.

<i>N total = 419</i>	NO EPILEPSIA (n=369)	EPILEPSIA (N=50)	P-value
FACTORES DEMOGRÁFICOS			
Edad (años) - mean (SD)	59.2 (14)	55.7 (12)	0.318
Sexo (mujer) - n (%)	239 (64.8)	30 (60.0)	0.653
mRS al debut - n (%)			
▪ 0-1	347 (94.0)	45 (90.0)	0.008
▪ ≥2	22 (6.0)	5 (10.0)	
COMORBILIDADES			
Fumador - n (%)	134 (36.3)	16 (32.0)	0.359
Enolismo - n (%)	34 (9.2)	5 (13.2)	0.792
Hipertension - n (%)	168 (45.5)	25 (50)	0.256
Diabetes - n (%)	27 (7.3)	6 (12.0)	0.117
Dislipemia - n (%)	105 (28.5)	15 (30.0)	0.798
Cardiopatía isquémica - n (%)	13 (3.5)	1 (2.0)	0.759
SÍNTOMAS AL DEBUT			
Cefalea - mediana (RIQ)	281 (76.8)	34 (68.0)	0.061
Síncope - mediana (RIQ)	124 (33.6)	18 (36.0)	0.469
Rigidez nuchal - n (%)	112 (31.3)	14 (29.2)	0.625
Coma persistente - mediana (RIQ)	107 (29.0)	19 (38.0)	0.016
Déficit motor - n (%)	67 (18.9)	17 (39.5)	0.001
Parálisis par craneal - n (%)	40 (10.8)	8 (16.0)	0.153
SCORES CLÍNICOS			
GCS - mediana (RIQ)	14 (6-15)	11 (3-15)	0.001
H&H - mediana (RIQ)	2 (1-4)	4 (2-4.25)	0.001
WFNS - mediana (RIQ)	2 (1-4)	4 (2-5)	<0.001
Vasograde - n (%)			<0.001
▪ Green	30 (8.1)	0 (0.0)	
▪ Yellow	215 (58.3)	23 (46.0)	
▪ Red	124 (33.6)	27 (54.0)	

(CONTINÚA)	NO EPILEPSIA (n=369)	EPILEPSIA (N=50)	P-value
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
mFisher - mediana (RIQ)	4 (3-4)	4 (3-4)	0.202
Hidrocefalia - n (%)	171 (46.3)	21 (42.0)	0.552
HIC - n (%)	82 (22.2)	20 (40.0)	0.006
HTIC - n (%)	65 (17.6)	17 (34.0)	0.006
Aneurisma ACM - n (%)	52 (14.1)	17 (34.0)	<0.001
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA			
Endovascular - n (%)	249 (67.5)	20 (40.0)	<0.001
Quirúrgico - n (%)	81 (22.0)	24 (48.0)	
Ambos - n (%)	20 (5.4)	5 (10.0)	
No tratamiento - n (%)	19 (5.1)	1 (2.0)	
COMPLICACIONES aHSA			
Intubación orotraqueal - n (%)	183 (49.6)	29 (58.0)	0.019
DNIT - n (%)	127 (34.4)	14 (28.0)	0.873
Crisis agudas (≤7d) - n (%)	66 (17.9)	18 (36.0)	0.002
Resangrado - n (%)	28 (7.6)	3 (6%)	0.429

*Abreviaciones: aHSA, hemorragia subaracnoidea aneurismática; DNIT, déficit isquémico tardío; GCS, Glasgow Coma Scale; H&H, Hunt & Hess scale; HIC, hemorragia intracerebral; HTIC, hipertensión intracraneal; ACM, arteria cerebral media; mRS, modified Rankin scale; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies

El análisis multivariante de regresión de Cox mostró que un mRS basal ≥ 2 (HR 4.74 [1.8-12.4], $p=0.001$), una mayor puntuación Vasograde (HR 2.45 [1.4-4.2], $p=0.001$), el tratamiento quirúrgico (HR 2.77 [1.6-4.9], $p=0.001$) y la aparición crisis de inicio precoz (HR 1.84 [1.0-3.4], $p=0.05$) se asociaban de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollo de epilepsia (Tabla 2, Figura 4).

Tabla 2. Análisis de regresión de Cox múltiple. Factores asociados de forma independiente con el desarrollo de epilepsia.

	B	SE	p-value	HR	95%CI
mRS premórbido ≥ 2	1.557	.488	0.001	4.74	1.8 - 12.4
Vasograde (G/Y/R)	.898	.273	0.001	2.45	1.4 - 4.2
Tratamiento quirúrgico	1.017	.293	0.001	2.77	1.6 - 4.9
EOS	.608	.310	0.050	1.84	1.0 - 3.39

*Abreviaciones: EOS, crisis de inicio precoz (del inglés "early onset seizures"); G/Y/R, green, yellow, red; mRS, modified Rankin scale.

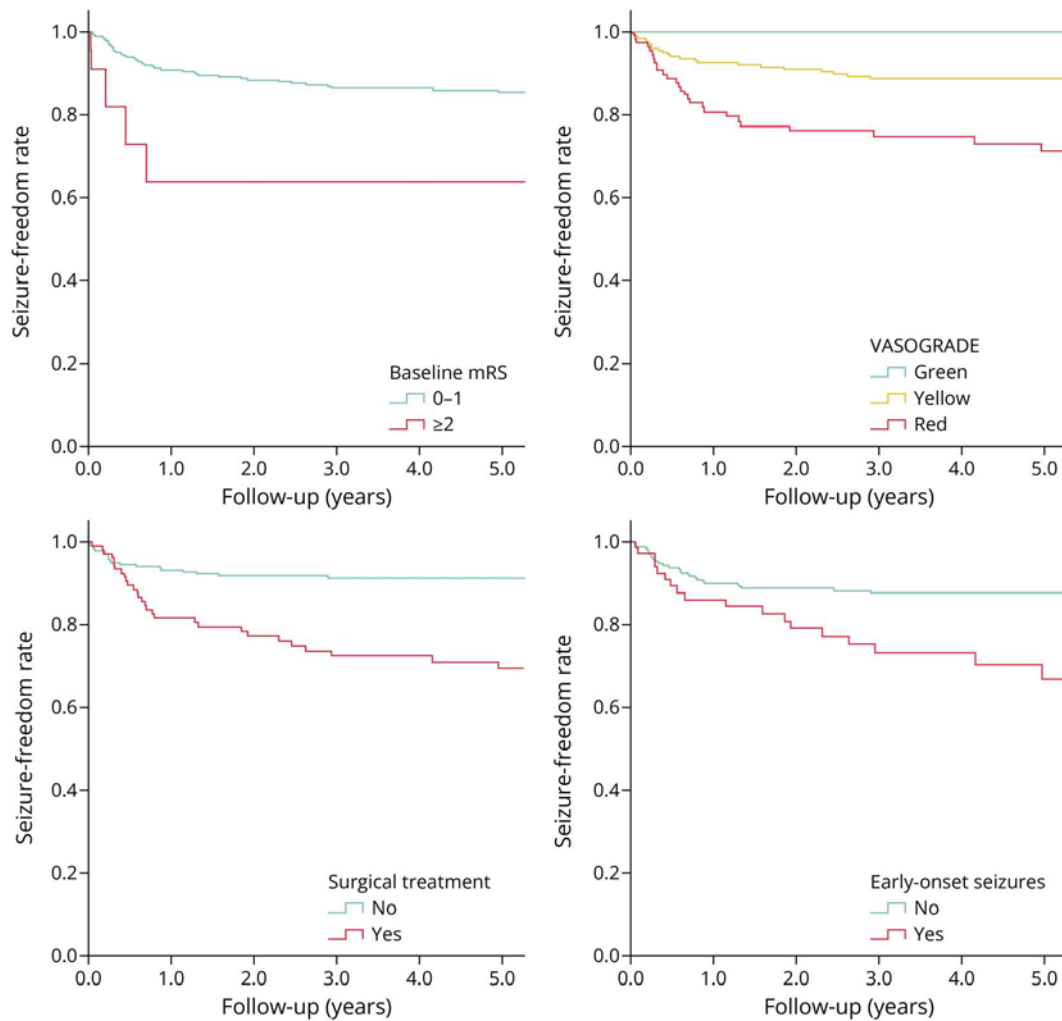


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier representando el tiempo transcurrido hasta la primera crisis remota no provocada en función de cada una de las variables independientes

5.2.1. Desarrollo de la escala predictora

Para diseñar la escala final se combinaron los 4 predictores independientes identificados en la regresión de Cox, de manera que las puntuaciones de cada ítem se derivaron de los coeficientes beta estimados del modelo redondeando al número entero más próximo. La escala predictiva propuesta, denominada con el acrónimo RISE, oscilaba entre 0 y 5 puntos: se otorgaba 1 punto para mRS premórbido ≥ 2 (R), Vasograde – “Yellow” (I, Isquemia), tratamiento quirúrgico (S, del inglés *surgical*) e historia de EOS (E); y 2 puntos para Vasograde – “Red” (Tabla 3).

Considerando las puntuaciones como variables discretas, las estimaciones del riesgo de epilepsia de los pacientes con puntuaciones de 0-1, 2-3 y 4-5 puntos eran similares entre sí y sus intervalos de confianza se solapaban. Por ello, decidimos clasificar a los pacientes en tres categorías: riesgo bajo (0-1 puntos), moderado (2-3 puntos) y alto (4-5 puntos), con tasas de epilepsia a los 5 años del 2.9%, 20.8% y 75.7%, respectivamente. El análisis de la curva ROC mostró una buena capacidad predictiva del modelo a los 5 años (AUC 0.82, IC 95% 0.74-0.89) (Figura 5).

Tabla 3. Cálculo de la puntuación RISE. Los puntos asociados a cada predictor independiente se suman para obtener la puntuación de riesgo total.

	RISE score (puntos)		
(R) mRS al debut			
▪ 0-1	0		
▪ ≥2	1		
(I) Vasograde (Isquemia)			
▪ Green	0		
▪ Yellow	1		
▪ Red	2		
(S) Cirugía			
▪ No	0		
▪ Sí	1		
(E) EOS			
▪ No	0		
▪ Sí	1		
TOTAL	0-5		
Riesgo de epilepsia (5 años)	0-1	2-3	4-5
	Bajo - 2.9%	Moderado - 20.8%	Alto - 75.7%

Abreviaturas: EOS, crisis de inicio precoz (del inglés "early onset seizures")

Risk of epilepsy	Low Rise 0-1 (n = 161)		Moderate Rise 2-3 (n = 236)		High Rise 4-5 (n = 22)		AUC (95% CI)
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	
Year 1	2.0	(0.0-4.4)	14.6	(9.3-19.9)	37.5	(13.8-61.2)	0.76 (0.68-0.83)
Year 2	2.0	(0.0-4.4)	18.6	(12.7-24.5)	44.4	(19.7-69.1)	0.78 (0.71-0.85)
Year 3	2.9	(0.2-5.6)	20.8	(14.5-27.1)	51.4	(26.3-76.5)	0.79 (0.72-0.86)
Year 4	2.9	(0.2-5.6)	20.8	(14.5-27.1)	51.4	(26.3-76.5)	0.79 (0.71-0.86)
Year 5	2.9	(0.2-5.6)	20.8	(14.5-27.1)	75.7	(48.9-100.0)	0.82 (0.74-0.89)
Year 6	2.9	(0.2-5.6)	20.8	(14.5-27.1)	75.7	(48.9-100.0)	0.81 (0.74-0.89)

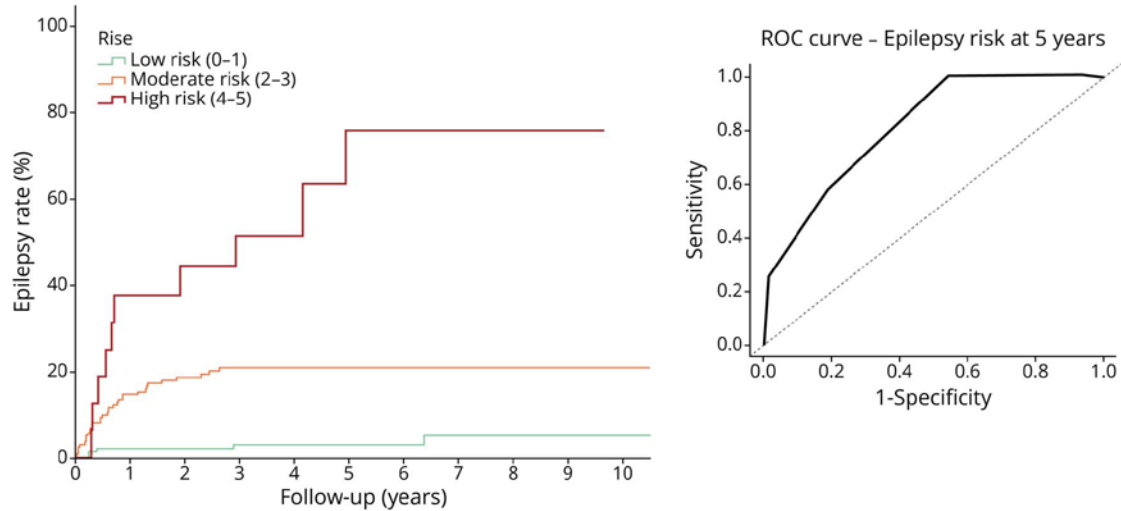


Figura 5. Estimación del riesgo de epilepsia según la puntuación RISE, poder de discriminación de 0 a 5 años y curva ROC del modelo en la cohorte inicial.

5.3. Validación externa del modelo propuesto

El rendimiento de la escala predictiva validó mediante una cohorte externa compuesta por 308 pacientes con una mediana de seguimiento de 4.3 años (RIQ 2.1-7.0). De los pacientes seleccionados, 43 (13.9%) desarrollaron epilepsia con una mediana de latencia de 171 días (RIQ 50-524). La tasa de crisis remotas fue del 3.8%, 22.7% y 75.8% a 5 años para cada respectiva categoría ordinal de la escala RISE, lo que implica una distribución del riesgo similar al de la muestra original.

El análisis de la curva ROC confirmó un buen rendimiento predictivo del modelo a los 5 años (AUC 0.82; IC 95% 0.74-0.90.2). En la figura 6 se muestran las estimaciones de riesgo en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la HSA.

Risk of epilepsy	Low Rise 0-1 (n = 139)		Moderate Rise 2-3 (n = 158)		High Rise 4-5 (n = 11)		AUC (95% CI)
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	
Year 1	3.0	(0.1-5.9)	14.0	(8.1-19.9)	75.8	(47.0-100.0)	0.85 (0.76-0.94)
Year 2	3.8	(0.5-7.1)	17.6	(10.9-24.3)	75.8	(47.0-100.0)	0.83 (0.74-0.92)
Year 3	3.8	(0.5-7.1)	18.6	(11.7-25.5)	75.8	(47.0-100.0)	0.83 (0.74-0.91)
Year 4	3.8	(0.5-7.1)	19.7	(12.6-26.8)	75.8	(47.0-100.0)	0.82 (0.74-0.91)
Year 5	3.8	(0.5-7.1)	22.7	(14.9-30.5)	75.8	(47.0-100.0)	0.82 (0.74-0.90)
Year 6	3.8	(0.5-7.1)	24.5	(16.1-32.9)	86.9	(64.8-100.0)	0.86 (0.78-0.94)

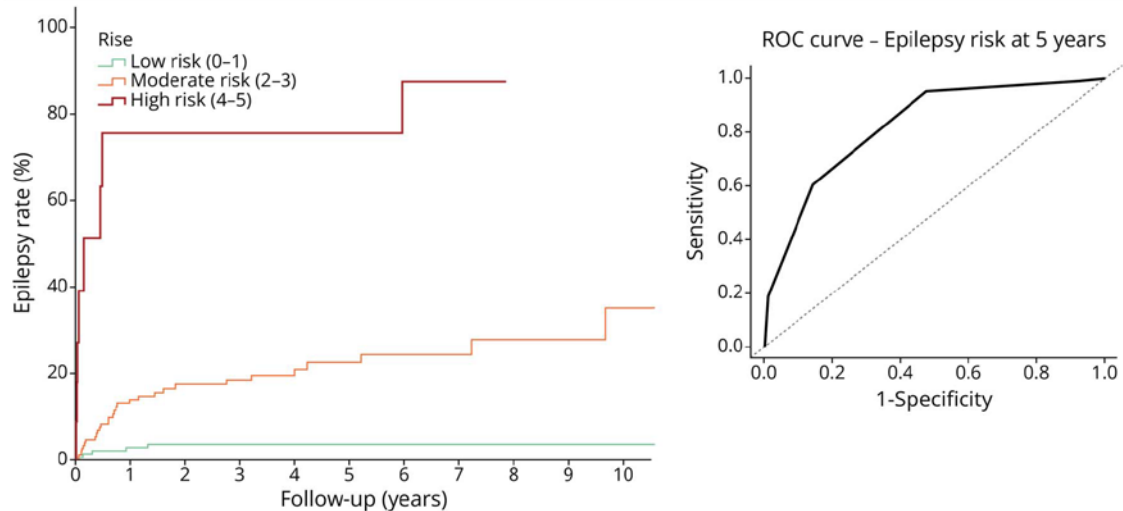


Figura 6. Estimación del riesgo de epilepsia según la puntuación RISE, poder de discriminación de 0 a 5 años y curva ROC del modelo en la cohorte de validación.

5.4. Características de la TC craneal y EEG durante el ingreso hospitalario

La muestra analizada comprendía un total de 278 pacientes con una mediana de seguimiento de 2.4 años (RIQ 0.3-5.5), de los cuales 49 patients (17.6%) desarrollaron epilepsia con una mediana de latencia de 174 días (RIQ 49-479). La tabla 4 muestra el resumen de las principales variables EEG y TC y el análisis univariante de su asociación con el desarrollo de epilepsia.

5.4.1. Variables de neuroimagen

El 82% de los pacientes (n=228) presentó una aHSA grado 4 según la escala mFisher. Las localizaciones más frecuentes del aneurisma roto fueron la arteria comunicante anterior (n=95, 34.2%) seguida de la arteria cerebral media (n=49, 17.6%). El 68% de los pacientes (n=189) presentaban lesiones cerebrales con compromiso cortical, las cuales afectaban principalmente al lóbulo frontal (n=75, 39.7%) o a múltiples lóbulos simultáneamente (n=74, 39.2%).

5.4.2. Variables de electroencefalograma

La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer registro fue de 6 días (RIQ 2-12) y el número mediano de registros EEG por paciente fue de 1 (RIQ 1-2). En el 71.2% de pacientes (n= 198) se detectó un enlentecimiento difuso de la actividad cerebral de fondo y ningún registro mostró actividad epileptiforme generalizada. Se detectaron anomalías EEG focales en 158 pacientes: 119 anomalías no epileptiformes y 39 epileptiformes (de las cuales 21 fueron descargas epileptiformes esporádicas, 14 patrones rítmicos-periódicos y 4 patrones ictales). Todos los patrones ictales evolucionaron a partir de un patrón rítmico-periódico ya establecido previamente.

La detección de anomalías focales no epileptiformes se asoció a la presencia de lesiones con afectación cortical en la TC craneal ($p=0.010$) y la topografía de los hallazgos fue consistente entre ambas pruebas.

Tabla 4. Principales variables de EEG - TC y su asociación con el desarrollo de epilepsia.

<i>N total = 278</i>	NO EPILEPSIA (n=229)	EPILEPSIA (N=49)	P-value
PARÁMETROS DE TC CRANEAL			
mFisher – mediana (IQR)	4 (4-4)	4 (4-4)	0.513
Hemorragia intracerebral – n (%)	72 (31.4)	24 (49.0)	0.018
Hemorragia intraventricular – n (%)	173 (75.5)	33 (67.3)	0.491
Hidrocefalia – n (%)	132 (57.6)	20 (40.8)	0.088
Compromiso cortical – n (%)	150 (65.5)	39 (79.6)	0.017
Localización – n (%)			
▪ Frontal	64 (28.0)	11 (22.5)	0.084
▪ Temporal	20 (8.7)	5 (10.2)	
▪ Otros	12 (5.2)	3 (6.1)	
▪ Multilobar	54 (23.6)	20 (40.8)	
ANOMALÍAS EEG			
No epileptiformes – n (%)			
▪ Enlentecimiento difuso	165 (72.1)	33 (67.3)	0.583
▪ Enlentecimiento focal	94 (41.1)	25 (51.0)	0.001
Actividad epileptiforme – n (%)			
▪ Focal	23 (10.0)	16 (32.7)	<0.001
~ DEE	12 (5.2)	9 (18.4)	
~ PRP	9 (3.9)	5 (10.2)	
~ Ictal	2 (0.9)	2 (4.0)	
▪ Generalizada	0	0	N/A

*Abreviaciones: DEE, descargas epileptiformes esporádicas; EEG, electroencefalograma; N/A, no aplicable; PRP, patrones rítmicos y periódicos; TC, tomografía computarizada

5.4.3. Predictores independientes del desarrollo de epilepsia

El análisis de regresión múltiple de Cox mostró un mayor riesgo de epilepsia post-HSA en aquellos pacientes con afectación cortical en TC (HR 2.60 [1.27-5.24], $p=0.009$), anomalías focales no epileptiformes (HR 3.65 [1.63-8.20], $p=0.002$) y descargas epileptiformes en el EEG (HR 6,69 [2.84-15.75], $p < 0.001$). La aparición de crisis durante la fase aguda (HR 2.86 [1.58-5.20], $p=0.001$) y una mayor discapacidad basal según la escala mRS (HR 1.75 [1.20-2.55], $p=0.004$) fueron los otros predictores independientes del desarrollo de epilepsia en esta muestra de pacientes (Tabla 5).

Subdividiendo el análisis por medio de una regresión de Cox con coeficientes de contraste para cada tipo de anomalía epileptiforme, se observó un gradiente incremental del riesgo de desarrollo de epilepsia: descargas epileptiformes esporádicas (HR 5.74 [2.2-15.0], $p < 0.001$), patrones rítmicos-periódicos (HR 6.89 [2.2-21.4], $p=0.001$) y patrones ictales (HR 30.58 [5.9-159.7], $p < 0.001$).

Finalmente, el análisis de interacción descartó que el uso de medicación anticrisis (MAC) y/o anestésicos durante la realización del registro EEG tuviera una influencia significativa sobre la capacidad predictiva de los hallazgos ($p=0.734$ y 0.273 respectivamente) (Tabla 5).

La evaluación conjunta de los hallazgos de la TC y el EEG permitió estratificar con mayor detalle el riesgo de epilepsia post-HSA: desde un 5% de tasa de crisis remotas en ausencia de afectación cortical por TC ni hallazgos focales en EEG, hasta un máximo del 75% en aquellos pacientes que presentaban al mismo tiempo compromiso cortical y anomalías epileptiformes. El modelo final de regresión de Cox mostró buen rendimiento a la hora de predecir el desarrollo de epilepsia a los 5 años (AUC 0.80; 95% IC 0.74-0.87) (Figura 6).

Tabla 5. Regresión de Cox múltiple y análisis de interacción. Factores asociados de forma independiente con el desarrollo de epilepsia y la influencia del tratamiento concomitante con MAC/anestésicos sobre los hallazgos del EEG.

	B	SE	p-value	HR	95%CI
mRS al debut ≥ 2	0.560	0.193	0.004	1.75	1.2 – 2.6
Early onset seizures	1.052	0.303	0.001	2.86	1.6 – 5.2
Compromiso cortical (CT)	0.949	0.361	0.009	2.58	1.3 – 5.4
Anomalías EEG focales					
▪ No epileptiformes	1.295	0.413	0.002	3.65	1.6 – 8.2
▪ Epileptiformes	1.901	0.437	<0.001	6.69	2.8 – 15.8
<i>*Interacción anestésicos</i>	0.074	0.425	0.862	1.08	0.47 – 2.47
<i>*Interaction MAC</i>	0.841	0.524	0.109	2.31	0.83 – 6.48

*Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; MAC, medicación anticrisis; TC, tomografía computarizada; mRS, modified Rankin scale.

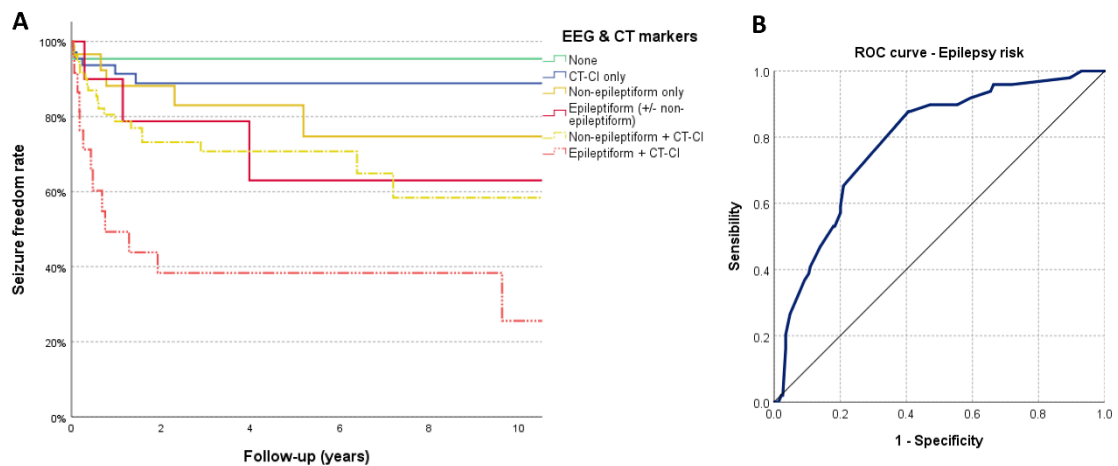


Figura 7. Estimación del riesgo de epilepsia según los hallazgos EEG y TC. (A) Estratificación de la tasa de crisis remotas. (B) Curva ROC del modelo.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral propone un enfoque práctico para predecir el desarrollo de epilepsia tras una HSA aneurismática basado en la detección de biomarcadores clínicos y de pruebas complementarias que ya forman parte de la práctica clínica habitual. Nuestros resultados demuestran que las variables seleccionadas (clínicas, neuroimagen y EEG) son predictores sólidos e independientes de epilepsia a largo plazo en esta población de pacientes. Además, gran parte de los factores identificados no son enfermedad-específicos, por lo que podrían ser trasladables a otros modelos de daño cerebral adquirido.

A continuación, discutimos las cuestiones más relevantes que se derivan de cada uno de los hallazgos:

6.1. Predictores clínicos

El primer estudio identifica 4 predictores clínicos del desarrollo de epilepsia tras una aHSA: mRS basal ≥ 2 , puntuación Vasograde, tratamiento quirúrgico del aneurisma y presencia de crisis de inicio precoz (≤ 7 días). Estas variables se seleccionaron por dos razones principales: son recogidas de forma ordinaria en la práctica clínica diaria y están descritas en la literatura.

La escala mRS no se ha estudiado específicamente como determinante en el desarrollo de epilepsia tras una lesión cerebral aguda, pero se ha descrito su valor pronóstico en otros trastornos neurológicos (p. ej., la escala mSTEES para el estado epiléptico) [72]. Además, es un marcador indirecto de discapacidad funcional y comorbilidad (p. ej., enfermedad cardíaca o cerebrovascular crónica, deterioro cognitivo). Las comorbilidades crónicas se han asociado sistemáticamente con el desarrollo de epilepsia en otras etiologías como el ictus isquémico o la lesión cerebral traumática, lo que apoya su papel en la aparición de epilepsia post-HSA [73–75].

Otro fuerte predictor de desarrollo de epilepsia en nuestro estudio fue la escala Vasograde. Originalmente concebida para predecir el riesgo de DNIT, esta escala se calcula combinando las puntuaciones de WFNS y Fisher[25]. A consecuencia, también evalúa indirectamente la gravedad de la HSA, lo que justifica su relación con la aparición de epilepsia a largo plazo [28,29,64].

El abordaje quirúrgico como tratamiento de control del aneurisma roto es otro factor de riesgo ampliamente descrito para la aparición de crisis epilépticas. El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) demostró que los pacientes tratados mediante terapia endovascular (“coiling”) presentaban un riesgo de epilepsia sustancialmente menor que los tratados mediante cirugía abierta (riesgo relativo 0.52), pudiendo llegar a ser tan sólo del 3% [34,76].

Por último, la presencia de crisis de inicio precoz se asoció de forma independiente con la aparición de epilepsia. Se trata de un predictor ya descrito de forma consistente en otras etiologías de daño cerebral agudo (ictus isquémico, hemorragia intracerebral, lesión cerebral traumática), lo que proporciona una mayor solidez a nuestros hallazgos [67,77,78].

Mediante la combinación de las cuatro variables, describimos un modelo innovador para predecir la epilepsia tras una aHSA: la escala *RISE*. Esta escala ha sido validada en una cohorte independiente confirmando una capacidad adecuada para predecir el riesgo de epilepsia. La muestra de validación tenía mayor proporción de pacientes jóvenes, mejor funcionalidad basal y menor proporción de aHSA de alto grado, a pesar de lo que su capacidad predictiva continuó siendo alta (AUC >0.80 a 5 años, tanto en la muestra basal como en la de validación), sugiriendo una adecuada validez externa. Cabe destacar que la capacidad predictiva global alcanzada tras la validación fue superior al de modelos predictivos homólogos de otros subtipos de ictus: *RISE* 82%, *SeLECT* 77%, *CAVE* 69% [67,68].

6.2. Predictores de TC craneal y electroencefalograma

El segundo estudio muestra que los hallazgos en la neuroimagen y en el registro EEG convencional de 30 minutos que se realizan durante el ingreso hospitalario pueden ser útiles como herramientas predictivas precoces de epilepsia post-HSA.

La neuroimagen ya ha sido explorada previamente como potencial biomarcador predictivo del proceso de epileptogénesis [79,80]. El riesgo de desarrollar epilepsia se ha relacionado con la

extensión, gravedad y topografía de la lesión cerebral. En concreto, las lesiones con afectación cortical se han asociado sistemáticamente con crisis sintomáticas y epilepsia en gran variedad de etiologías: ictus, lesión cerebral traumática, tumores cerebrales... [81–83]. En línea con estos hallazgos, observamos que los pacientes con aHSA y afectación cortical en la TC craneal presentan un riesgo de desarrollo de epilepsia 2.6 veces mayor. El resto de parámetros de neuroimagen no se relacionaron de forma independiente con el desarrollo de epilepsia en nuestra muestra, aunque se apreció una tendencia en el caso de lesiones con afectación multilobar que sugeriría mayor riesgo cuanto más extenso sea el daño.

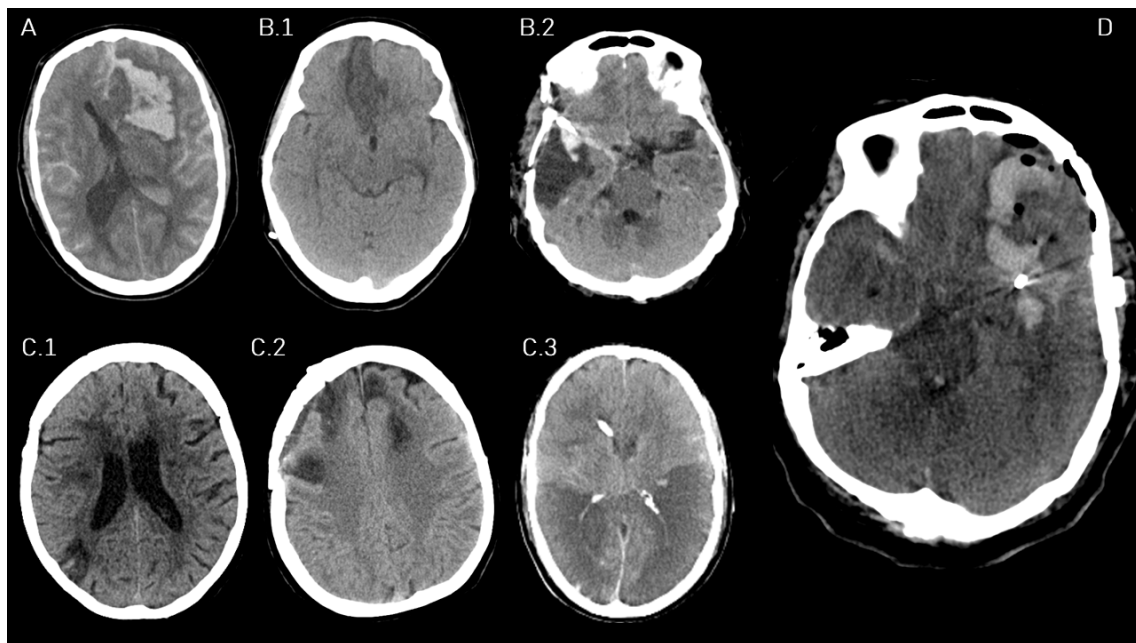


Figura 8. Representación de las diferentes causas de afectación cortical en TC. (A) HSA asociada a HIC por ruptura de aneurisma ACoA. (B) Complicaciones del tratamiento del aneurisma: [B.1] Infarto frontal derecho tras tratamiento endovascular ("coiling") de un aneurisma ACoA; [B.2] Lesión temporal izquierda secundaria a clipaje de aneurisma ACM. (C) Infartos multiterritoriales en contexto de DNIT. (D) Lesiones combinadas por HSA de alto grado, craniectomía, clipaje de aneurisma ACM izquierda y drenaje de HIC.

Asimismo, la utilidad del EEG como herramienta pronóstica es ampliamente conocida. La actividad epileptiforme (especialmente las descargas lateralizadas periódicas) se asocia a mayor

riesgo de crisis en fase aguda y de epilepsia, así como a un peor pronóstico funcional y cognitivo [84–87]. En nuestro estudio, el riesgo global de epilepsia fue 6 veces mayor en pacientes con anomalías epileptiformes, mostrando además un gradiente incremental según el patrón epileptiforme específico de manera que el riesgo era máximo si se registraba actividad ictal (*Hazard Ratio* 30.6).

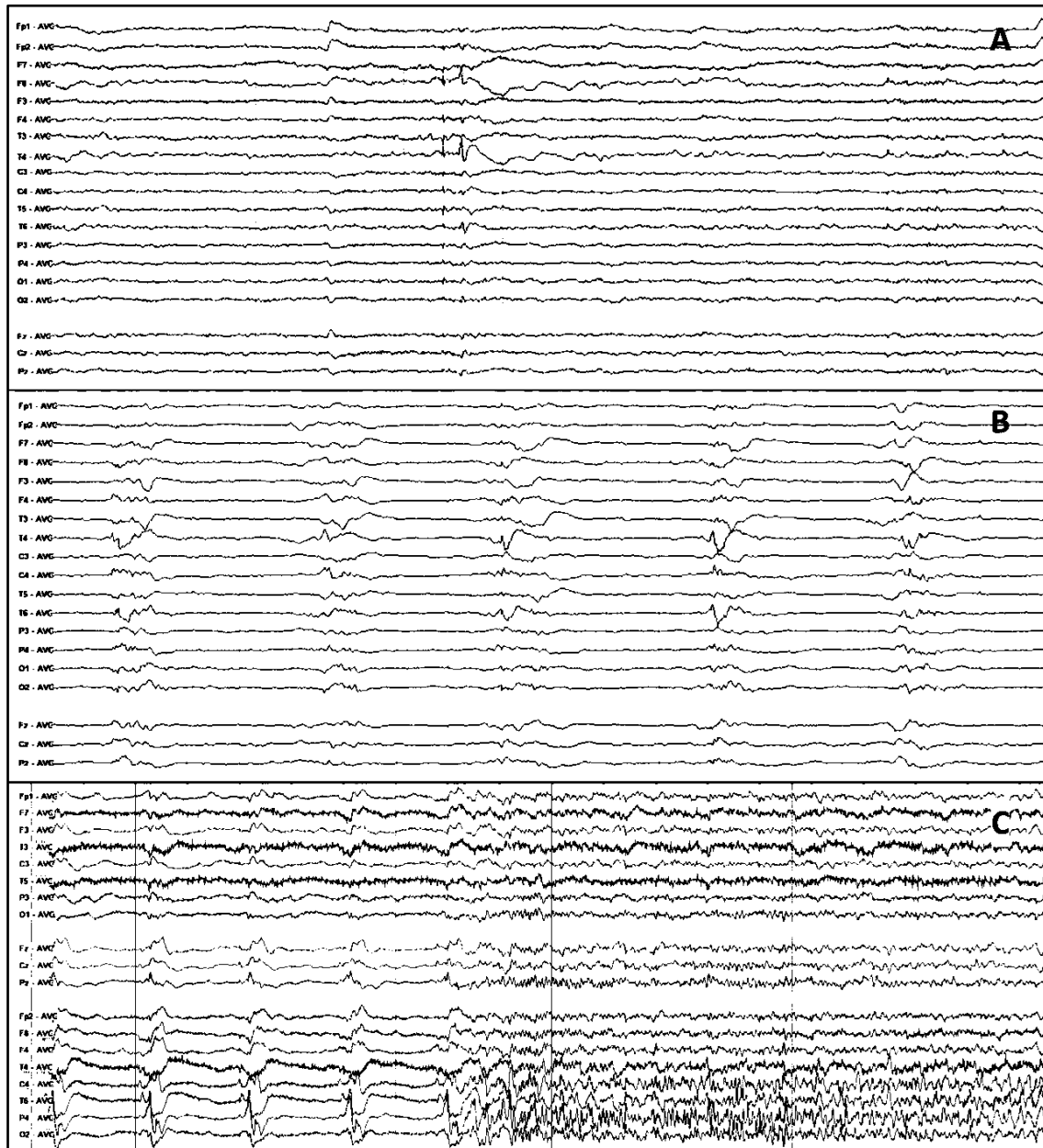


Figura 9. Ejemplos de los diferentes patrones de EEG. (A) DEE: descargas epileptiformes esporádicas en región temporal derecha. (B) PRP: descargas lateralizadas periódicas sobre región temporal derecha. (C) Ictal: descargas lateralizadas periódicas sobre cuadrante posterior derecho que evolucionan a un patrón crítico.

Aunque con una menor evidencia, las anomalías focales no epileptiformes también se han asociado con un mayor riesgo de epilepsia después de un ictus y de traumatismos craneoencefálicos [88,89]. En el contexto de lesión cerebral aguda, su presencia podría sugerir un daño estructural subyacente, aunque no llegue a ser apreciable en la neuroimagen. En concordancia con esta hipótesis, en nuestra cohorte la presencia de anomalías focales no epileptiformes se asoció con el compromiso cortical en la TC.

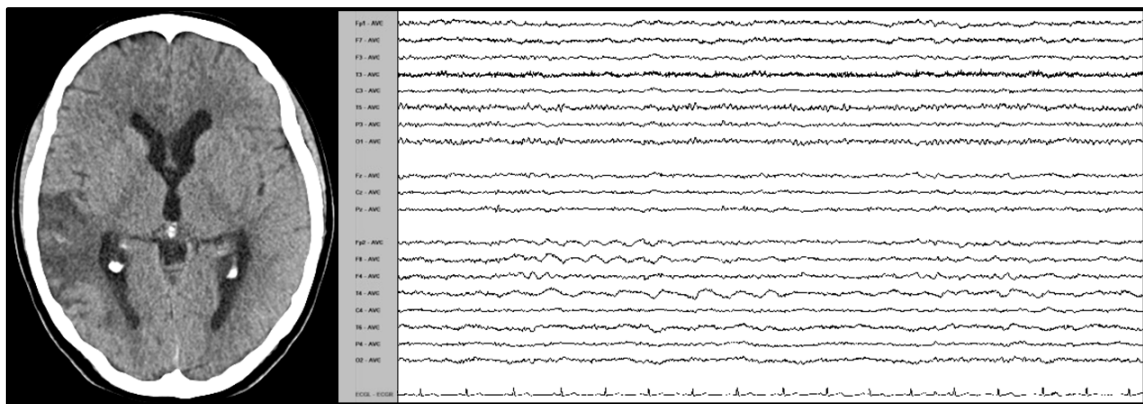


Figura 10. Ejemplo de la asociación entre la afectación cortical en TC y las anomalías focales no epileptiformes en EEG. Infarto temporo-parietal derecho (izquierda) correlacionado con la presencia de lentificación focal sobre región temporal derecha (derecha).

Por último, la evaluación combinada del EEG y la neuroimagen permitió estratificar con mayor detalle el riesgo de epilepsia post-HSA, alcanzando una tasa máxima de crisis remotas del 70% en aquellos pacientes que presentaban conjuntamente afectación cortical y anomalías epileptiformes focales. Este hecho pone de manifiesto la sinergia en la utilidad de ambas técnicas como biomarcadores de epileptogénesis.

6.3. Relevancia y aplicabilidad de los hallazgos

Los factores predictores identificados en ambos estudios suponen herramientas simples y fáciles de implementar en la práctica clínica. Permiten una estratificación fidedigna del riesgo de epilepsia post-HSA ya desde la fase precoz del ingreso hospitalario, lo que facilitaría implementar estrategias terapéuticas y planes de seguimiento individualizados para cada paciente.

Una de las aplicaciones prácticas más relevantes sería guiar la retirada precoz de la medicación anticrisis en pacientes de bajo riesgo (puntuación RISE 0-1, ausencia de anomalías de riesgo en EEG y TC). La indicación de profilaxis anticrisis en la aHSA es un tema controvertido sobre el que incluso las guías internacionales más recientes no proporcionan recomendaciones precisas [27]. Según una revisión de Mahmoud *et al*, la mayoría de los pacientes reciben profilaxis durante el ingreso y una proporción significativa la continuarán innecesariamente después de la fase aguda. La medicación anticrisis fuera de indicación se ha asociado con peor pronóstico funcional y cognitivo, por lo que suspender estos tratamientos precozmente podría evitar efectos adversos y mejorar la recuperación [90,91].

Por otro lado, los pacientes de alto riesgo (puntuación RISE 4-5 y aquellos que presentan conjuntamente anomalías epileptiformes en EEG y compromiso cortical en TC) tienen un riesgo estimado de crisis no provocadas >60% en nuestras muestras, cumpliendo criterios de epilepsia según la última definición propuesta por la ILAE en 2014 [2]. Esto identifica una población diana en la que estrechar el seguimiento, ya que la epilepsia también es un factor de riesgo independiente de mortalidad a largo plazo tras una aHSA y representa la causa directa de muerte en hasta el 21% de los pacientes [22]. En este subgrupo de riesgo podríamos, además, plantear el inicio de tratamiento anticrisis para minimizar las complicaciones derivadas de crisis mal controladas, si bien esta estrategia requeriría de validación prospectiva para demostrar su utilidad.

Por último, la identificación de pacientes con alto riesgo tiene también aplicación directa en investigación clínica, al permitir diferenciar grupos de caso-control para estudiar la epileptogénesis post-HSA en tiempo real, sin esperar a la historia natural. De esta forma, se puede preseleccionar un grupo homogéneo de pacientes de riesgo («población enriquecida»), reduciendo el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento necesarios para detectar diferencias entre grupos, lo que posibilitaría la realización de ensayos clínicos antiepileptogénesis que sean coste-efectivos y la investigación traslacional [55,66].

7. CONCLUSIONES

1. La tasa de desarrollo de epilepsia tras una aHSA es del 11.9% en nuestra muestra de pacientes. Los predictores clínicos independientes del desarrollo de epilepsia post-HSA son una mayor puntuación basal en la escala mRS, un mayor grado en la escala Vasograde, la estrategia quirúrgica para el control del aneurisma roto y la aparición de crisis epilépticas de inicio precoz (≤ 7 días).
2. La combinación de estas variables clínicas en una escala predictiva (escala RISE) permite estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo de desarrollo de epilepsia post-HSA: bajo (2.9% a 5 años), moderado (20.8%) y alto (75.7%).
3. La presencia de lesiones con compromiso cortical en la TC craneal y de anomalías focales en el registro EEG se asocian de forma independiente con el desarrollo de epilepsia tras aHSA.
4. Ambos modelos (clínico y paraclínico) presentan una elevada capacidad predictiva (AUC $> 80\%$), permitiendo identificar con fiabilidad una población de pacientes con alto riesgo de crisis remotas ($> 60\%$ de desarrollo de epilepsia a 5 años).

8. LÍNEAS DE FUTURO

A pesar de haberse identificado múltiples tratamientos con potencial antiepileptogénico en el ámbito preclínico, la prevención de la epilepsia tras daño cerebral adquirido continúa siendo una necesidad no cubierta. La traslación de estos hallazgos a la clínica puede facilitarse enormemente con el desarrollo y aplicación de biomarcadores de epileptogénesis [65,92]. Nuestro estudio identifica predictores clínicos y paraclínicos básicos en el modelo de epilepsia tras HSA, no obstante, existen muchas otras líneas de investigación que pueden y deben explorarse:

- *Biomarcadores moleculares*: a día de hoy se han descrito múltiples candidatos tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (moléculas proinflamatorias, marcadores de daño neuronal, expresión de microRNA...). Como ventajas, son parámetros objetivos y cuantificables, proporcionan información sobre la fisiopatología subyacente del proceso y permiten monitorizar precozmente la progresión de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos antiepileptogénicos, lo que reduciría el tiempo de seguimiento necesario para demostrar su eficacia [93–95].
- *Neuroimagen avanzada*: el desarrollo de las técnicas de imagen estructural y funcional ha permitido profundizar de forma no invasiva en la fisiopatología de la epileptogénesis. La RM cerebral parece la técnica más prometedora para la identificación de biomarcadores novedosos, aunque actualmente están restringidos al ámbito preclínico: volumetría de lóbulo frontal y temporal, detección precoz de daño axonal y desmielinización en la imagen por tensor de difusión (DTI), patrones de conectividad cerebral en RM funcional, cambios en la expresión de metabolitos en la espectroscopia RM [96–100].
- *EEG cuantitativo (qEEG)*: el análisis automatizado del registro EEG permite una evaluación cuantitativa, fiable y explorador-independiente de la actividad cerebral. El acortamiento de los husos del sueño, el valor absoluto de la pendiente theta y una relación alterada entre la actividad eléctrica cerebral y cardíaca han demostrado una alta capacidad predictiva para el desarrollo de epilepsia (AUC >0.80) [101–103].

- *Perfil neuropsicológico y conductual:* rasgos específicos de comportamiento y factores psicométricos como el deterioro del aprendizaje y el olvido acelerado han demostrado una elevada capacidad predictiva del desarrollo de epilepsia en modelos animales [99,104]. Estos parámetros suponen una herramienta poco explorada, pero con gran potencial, al permitir una evaluación dinámica del paciente y poder implementarse fuera del ámbito hospitalario por medio de herramientas digitales y escalas autoadministradas.

El desarrollo de estas herramientas ayudaría a diseñar modelos multimodales (clínicos, neuroimagen, electrofisiológicos, moleculares), en los que cada parámetro sondee de la epileptogénesis forma específica y sinérgica [66,105]. Además, un conocimiento más completo de la fisiopatología del proceso permitiría identificar nuevas dianas terapéuticas para actuar sobre él desde diferentes frentes: tratamientos antiinflamatorios, modulación de la excitabilidad neuronal y/o de la expresión génica... [106,107]

La principal limitación para su aplicación clínica es la heterogeneidad de los datos, que varían según la etiología específica del daño cerebral y el momento de adquisición del biomarcador. Hasta el momento, la validación y reproducibilidad de los hallazgos ha sido insuficiente, lo que ha motivado la puesta en marcha de diferentes iniciativas internacionales en forma de consorcios de investigación multidisciplinar y redes de colaboración multicéntrica que posibiliten el intercambio de datos a nivel global, la estandarización de los protocolos de investigación y la traslación de los hallazgos a la práctica clínica [56,108,109].

En conjunto, estos avances posibilitarían el desarrollo de la medicina individualizada. Tener cuenta el riesgo individual y los mecanismos de daño específicos de cada sujeto permitirían seleccionar el tipo de seguimiento y las terapias más beneficiosas para cada uno, mejorando así la tasa de respuesta terapéutica y minimizando los efectos adversos.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- [3] Beghi E, Ding D, Giussani G. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., n.d.
- [4] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- [5] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Res* 2009;85:31–45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>.
- [6] Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019;26:18. <https://doi.org/10.1111/ene.13813>.
- [7] Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X).
- [8] Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. *Neurology* 2016;86:779–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002253>.
- [9] Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1282–93. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>.
- [10] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>.
- [11] Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2).
- [12] Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877–97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
- [13] Wo MCM, Lim KS, Choo WY, Tan CT. Employability in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res* 2015;116:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.016>.
- [14] Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:905–14. <https://doi.org/10.1111/epi.14068>.

- [15] Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, Wang T, et al. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006;5:46–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70254-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70254-4).
- [16] Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548–54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>.
- [17] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation* 2014;129. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>.
- [18] Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1711–37. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>.
- [19] Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59:1750–8. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000035748.91128.C2>.
- [20] Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010;74:1494–501. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3>.
- [21] Human T, Diringer MN, Allen M, Zipfel GJ, Chicoine M, Dacey R, et al. A Randomized Trial of Brief Versus Extended Seizure Prophylaxis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2018;28:169–74. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0440-5>.
- [22] Huttunen J, Lindgren A, Kurki MI, Huttunen T, Frösen J, Koivisto T, et al. Epilepsy-associated long-term mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2017;89:263–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004113>.
- [23] Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>.
- [24] Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457–1457. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>.
- [25] de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, et al. The VASOGRADE. *Stroke* 2015;46:1826–31. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008728>.
- [26] Bösel J. What Do We Mean by Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and What Can We Do? *Neurocrit Care* 2016;25:335–7. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0347-6>.
- [27] Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage:

A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023;54. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000436>.

- [28] Buczacki SJ. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1620–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026856>.
- [29] Raper DMS, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES. Seizures After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Outcomes. *World Neurosurg* 2013;79:682–90. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.08.006>.
- [30] Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1–9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>.
- [31] Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale. *Neurosurgery* 2006;59:21–7. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>.
- [32] Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Kim J-M. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:93. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.2.93>.
- [33] Huttunen J, Kurki MI, von und zu Fraunberg M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, et al. Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2015;84:2229–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001643>.
- [34] Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet* 2015;385:691–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60975-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60975-2).
- [35] Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
- [36] Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1315–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1315>.
- [37] Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>.
- [38] Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al. Phenytoin Exposure Is Associated With Functional and Cognitive Disability After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2005;36:583–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e>.
- [39] Tang C, Zhang T-S, Zhou L-F. Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:e99536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099536>.

- [40] Keränen T, Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M. Late Epilepsy after Aneurysm Operations. *Neurosurgery* 1985;17:897–900. <https://doi.org/10.1227/00006123-198512000-00004>.
- [41] Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke* 2010;41:2391–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>.
- [42] Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1862–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000133132.76983.8e>.
- [43] Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;22:450–61. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0068-7>.
- [44] Claassen J, Albers D, Schmidt JM, De Marchis GM, Pugin D, Falo CM, et al. Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome. *Ann Neurol* 2014;75:771–81. <https://doi.org/10.1002/ana.24166>.
- [45] Pulcrano-Nicolas A-S, Proust C, Clarençon F, Jacquens A, Perret C, Roux M, et al. Whole-Blood miRNA Sequencing Profiling for Vasospasm in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2018;49:2220–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021101>.
- [46] Bache S, Rasmussen R, Wolcott Z, Rossing M, Møgelvang R, Tolnai D, et al. Elevated miR-9 in Cerebrospinal Fluid Is Associated with Poor Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2020;11:1243–52. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00793-1>.
- [47] Li H, Wang J, Li S, Cheng L, Tang W, Feng Y. Upregulation of microRNA-24 causes vasospasm following subarachnoid hemorrhage by suppressing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep* 2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9050>.
- [48] Pitkänen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis—Hope on the horizon. *Epilepsia* 2010;51:2–17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02602.x>.
- [49] Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002;1:173–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00073-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00073-X).
- [50] Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009;14:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.023>.
- [51] Lukasiuk K, Dabrowski M, Adach A, Pitkänen A. Epileptogenesis-related genes revisited, 2006, p. 223–41. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)58011-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)58011-2).
- [52] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-

- based cohort study. *The Lancet* 2009;373:1105–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2).
- [53] Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismägi J, et al. Epileptogenesis in Experimental Models. *Epilepsia* 2007;48:13–20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01063.x>.
- [54] FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). n.d.
- [55] Engel J, Pitkänen A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology* 2020;167:107735. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107735>.
- [56] Simonato M, Agoston D V., Brooks-Kayal A, Dulla C, Fureman B, Henshall DC, et al. Identification of clinically relevant biomarkers of epileptogenesis — a strategic roadmap. *Nat Rev Neurol* 2021;17:231–42. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00461-4>.
- [57] Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis* 2019;123:42–58. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007>.
- [58] Chen G, Zhang Z, Wang M, Geng Y, Jin B, Aung T. Update on the Neuroimaging and Electroencephalographic Biomarkers of Epileptogenesis: A Literature Review. *Front Neurol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738658>.
- [59] Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, Blümcke I, Boison D, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia* 2018;59:37–66. <https://doi.org/10.1111/epi.13965>.
- [60] De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharakoon S, Park S, et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology* 2016;86:253–60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002281>.
- [61] Huang C-W, Saposnik G, Fang J, Steven DA, Burneo JG. Influence of seizures on stroke outcomes. *Neurology* 2014;82:768–76. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000166>.
- [62] Pease M, Mallela AN, Elmer J, Okonkwo DO, Shutter L, Barot N, et al. Association of Posttraumatic Epilepsy With Long-term Functional Outcomes in Individuals With Severe Traumatic Brain Injury. *Neurology* 2023;100. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000207183>.
- [63] Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2018;51:216–23. <https://doi.org/10.1159/000493484>.
- [64] Ramos M, Teixeira M, Figueiredo E. Seizures and Epilepsy following Subarachnoid Hemorrhage: A Review on Incidence, Risk Factors, Outcome and Treatment. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery* 2018;37:206–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672202>.

- [65] Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol* 2011;10:173–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70310-0).
- [66] Engel J, Pitkänen A, Loeb JA, Edward Dudek F, Bertram EH, Cole AJ, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 2013;54:61–9. <https://doi.org/10.1111/epi.12299>.
- [67] Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE Score for Predicting Late Seizures After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1971–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>.
- [68] Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:143–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0).
- [69] Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging* 2021;38:285–99. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>.
- [70] Misra S, Kasner SE, Dawson J, Tanaka T, Zhao Y, Zaveri HP, et al. Outcomes in Patients With Poststroke Seizures. *JAMA Neurol* 2023;80:1155. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3240>.
- [71] Jehi LE, Vezzani A. Novel Concepts in Epileptogenesis and its Prevention. *Neurotherapeutics* 2014;11:229–30. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0268-z>.
- [72] González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2016;23:1534–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13073>.
- [73] Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 1990;578. <https://doi.org/10.1097/00006123-199010000-00012>.
- [74] Laing J, Gabbe B, Chen Z, Perucca P, Kwan P, O'Brien TJ. Risk Factors and Prognosis of Early Posttraumatic Seizures in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol* 2022;79:334. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5420>.
- [75] Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016;15:185–97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00248-3).
- [76] Byrne J V., Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Coil Embolization. *Neurosurgery* 2003;52:545–52. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000047672.25068.4A>.
- [77] Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013;20:1247–55. <https://doi.org/10.1111/ene.12157>.
- [78] Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol* 2020;267:3105–11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.

- [79] Mishra AM, Bai H, Gribizis A, Blumenfeld H. Neuroimaging biomarkers of epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011;497:194–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.076>.
- [80] Reddy S, Younus I, Sridhar V, Reddy D. Neuroimaging Biomarkers of Experimental Epileptogenesis and Refractory Epilepsy. *Int J Mol Sci* 2019;20:220. <https://doi.org/10.3390/ijms20010220>.
- [81] van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421–30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).
- [82] Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785–93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>.
- [83] Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia* 2009;50:4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x>.
- [84] Chen DF, Kumari P, Haider HA, Ruiz AR, Lega J, Dhakar MB. Association of Epileptiform Abnormality on Electroencephalography with Development of Epilepsy After Acute Brain Injury. *Neurocrit Care* 2021;35:428–33. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01182-0>.
- [85] Punia V, Fitzgerald Z, Zhang X, Huynh H, Bena J, Morrison S, et al. Electroencephalographic biomarkers of epilepsy development in patients with acute brain injury: a matched, parallel cohort study. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2230–9. <https://doi.org/10.1002/acn3.50925>.
- [86] Abe S, Tanaka T, Fukuma K, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, et al. Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy. *Brain Commun* 2022;4. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac312>.
- [87] Löscher W, Hirsch LJ, Schmidt D. The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy — Traditional view versus new concepts. *Epilepsy & Behavior* 2015;52:78–92. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.037>.
- [88] Bentes C, Martins H, Peralta AR, Morgado C, Casimiro C, Franco AC, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open* 2018;3:203–12. <https://doi.org/10.1002/epi4.12103>.
- [89] Kim JA, Boyle EJ, Wu AC, Cole AJ, Staley KJ, Zafar S, et al. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. *Ann Neurol* 2018;83:858–62. <https://doi.org/10.1002/ana.25211>.
- [90] Mahmoud SH, Buxton J. Seizures and Choice of Antiepileptic Drugs Following Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 2017;44:643–53. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.206>.
- [91] Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al. Phenytoin Exposure Is Associated With Functional and Cognitive Disability After

- Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2005;36:583–7.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e>.
- [92] Terrone G, Pauletti A, Pascente R, Vezzani A. Preventing epileptogenesis: A realistic goal? *Pharmacol Res* 2016;110:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.009>.
- [93] Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2022;146:362–8. <https://doi.org/10.1111/ane.13616>.
- [94] Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, et al. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia* 2020;61:2244–53. <https://doi.org/10.1111/epi.16648>.
- [95] Wang J, Zhao J. MicroRNA Dysregulation in Epilepsy: From Pathogenetic Involvement to Diagnostic Biomarker and Therapeutic Agent Development. *Front Mol Neurosci* 2021;14. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.650372>.
- [96] Lutkenhoff ES, Shrestha V, Ruiz Tejada J, Real C, McArthur DL, Duncan D, et al. Early brain biomarkers of post-traumatic seizures: initial report of the multicentre epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1154–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322780>.
- [97] Sierra A, Laitinen T, Gröhn O, Pitkänen A. Diffusion tensor imaging of hippocampal network plasticity. *Brain Struct Funct* 2015;220:781–801.
<https://doi.org/10.1007/s00429-013-0683-7>.
- [98] Li L, He L, Harris N, Zhou Y, Engel J, Bragin A. Topographical reorganization of brain functional connectivity during an early period of epileptogenesis. *Epilepsia* 2021;62:1231–43. <https://doi.org/10.1111/epi.16863>.
- [99] Pascente R, Frigerio F, Rizzi M, Porcu L, Boido M, Davids J, et al. Cognitive deficits and brain myo-Inositol are early biomarkers of epileptogenesis in a rat model of epilepsy. *Neurobiol Dis* 2016;93:146–55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.001>.
- [100] Nicolo J-P, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *Neuroimage Clin* 2019;24:102069. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102069>.
- [101] Bahari F, Ssentongo P, Schiff SJ, Gluckman BJ. A Brain–Heart Biomarker for Epileptogenesis. *The Journal of Neuroscience* 2018;38:8473–83.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1130-18.2018>.
- [102] Milikovsky DZ, Weissberg I, Kamintsky L, Lippmann K, Schefenbauer O, Frigerio F, et al. Electrocorticographic Dynamics as a Novel Biomarker in Five Models of Epileptogenesis. *The Journal of Neuroscience* 2017;37:4450–61.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2446-16.2017>.
- [103] Andrade P, Nissinen J, Pitkänen A. Generalized Seizures after Experimental Traumatic Brain Injury Occur at the Transition from Slow-Wave to Rapid Eye Movement Sleep. *J Neurotrauma* 2017;34:1482–7. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4675>.
- [104] Bröer S, Löscher W. Novel combinations of phenotypic biomarkers predict development of epilepsy in the lithium–pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy & Behavior* 2015;53:98–107. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.028>.

- [105] Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular biomarkers of epileptogenesis. *Biomark Med* 2011;5:629–33. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.67>.
- [106] Łukasiuk K, Lasoń W. Emerging Molecular Targets for Anti-Epileptogenic and Epilepsy Modifying Drugs. *Int J Mol Sci* 2023;24:2928. <https://doi.org/10.3390/ijms24032928>.
- [107] Cattani AA, Allene C, Seifert V, Rosenow F, Henshall DC, Freiman TM. Involvement of microRNAs in epileptogenesis. *Epilepsia* 2016;57:1015–26. <https://doi.org/10.1111/epi.13404>.
- [108] Mishra NK, Engel J, Liebeskind DS, Sharma VK, Hirsch LJ, Kasner SE, et al. International Post Stroke Epilepsy Research Consortium (IPSERC): A consortium to accelerate discoveries in preventing epileptogenesis after stroke. *Epilepsy & Behavior* 2022;127:108502. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108502>.
- [109] Nnode-Ekane XE, Ali I, Santana-Gomez CE, Casillas-Espinosa PM, Andrade P, Smith G, et al. Successful harmonization in EpiBioS4Rx biomarker study on post-traumatic epilepsy paves the way towards powered preclinical multicenter studies. *Epilepsy Res* 2024;199:107263. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107263>.
- [110] Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. *Stroke* 2002;33:2243–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>.

10. ANEXOS

10.1. Escalas

10.1.1. Escala de Rankin modificada (mRS) [110]

0. Asintomático.
1. Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2. Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus asuntos personales sin ayuda.
3. Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4. Discapacidad moderadamente grave: incapacidad de caminar y de atender sus necesidades corporales sin ayuda.
5. Discapacidad grave: confinamiento a la cama, incontinencia, requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6. Muerte.

10.1.2. Escala WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) [24]

WFNS Grade	Glasgow Coma Scale Score	Motor Deficit
I	15	Absent
II	14-13	Absent
III	14-13	Present
IV	12-7	Present or absent
V	6-3	Present or absent

10.1.3. Escala Hunt & Hess [23]

Grades	Criteria
1	Asymptomatic, mild headache, slight nuchal rigidity
2	Moderate to severe headache, nuchal rigidity, no neurological deficit other than cranial nerve palsy
3	Drowsiness, confusion, mild focal neurological deficit
4	Stupor, moderate to severe hemiparesis
5	Deep Coma, decerebrate posturing, Moribund appearance

10.1.4. Escala VASOGRADE [25]

VASOGRADE		
Vasograde	WFNS	Modified Fisher
Green	1-2	1-2
Yellow	1-3	3-4
Red	4-5	Any

10.1.5. Escala de Fisher modificada [31]

Modified Fisher Score	CT scan findings
0	No SAH or IVH
1	Minimal/thin SAH, no IVH
2	Minimal/thin SAH, with IVH in both lateral ventricles
3	Dense SAH, no IVH
4	Dense SAH, with IVH in both ventricles

IVH, intraventricular hemorrhage; SAH, subarachnoid hemorrhage.

10.2. Fuentes de financiación

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda del Institut de Recerca Vall d'Hebron (Becas «Carles Margarit 2022» y «García-Dorado 2023», beneficiario Daniel Campos-Fernández) y la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual (FERP-2022-1). Los organismos financiadores no han intervenido en la elección del tema de estudio, la recogida de datos, el análisis, la interpretación de los resultados ni la redacción de la presente tesis doctoral.