ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE LA FASE AGUDA DEL ICTUS QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE EPILEPSIA

Dr. José Álvarez Sabín
Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron - VHIR
Dra. Laia Grau López
Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - IIHGTP

1. Resum

El desarrollo de epilepsia después de un ictus tiene un impacto muy importante para el paciente, tanto desde el punto de vista cognitivo como incluso de recuperación motora. Por tanto, el estudio de la epileptogénesis postictus podría permitirnos mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es encontrar factores clínicos, radiológicos y biomarcadores de los diferentes procesos que se ponen en marcha después de un ictus (inflamación, muerte neuronal, adhesión celular, proliferación astrocítica y angiogénesis) que nos permitan predecir los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de epilepsia postictus y, así, conocer los procesos que inician la epileptogénesis.

Se han evaluado 1.115 pacientes con ictus (941 con ictus isquémico y 174 con ictus hemorrágico) incluidos previamente de forma prospectiva en el estudio Stroke-Chip, en el que se valoraron distintos marcadores durante la fase aguda. Estos pacientes han sido reevaluados clínicamente de forma prospectiva teniendo en cuenta el momento en el que se inician las crisis y el desarrollo de epilepsia. Se han estudiado factores clínicos, radiológicos y marcadores biológicos en suero que predisponen al desarrollo de epilepsia. También, en una muestra seleccionada de los pacientes que han desarrollado epilepsia, conjuntamente con un grupo control, se ha realizado una exploración neuropsicológica, una RM cerebral y se ha extraído una segunda muestra de sangre. Con las muestras de sangre obtenidas se ha realizado un estudio exploratorio para el descubrimiento de nuevos biomarcadores.

En un análisis de todos estos factores en su conjunto, tratamos de describir los factores clínicos, radiológicos y biomarcadores específicos en suero que se asocian con el desarrollo de epilepsia.

2. Resultados

Se han descubierto 2 biomarcadores (NCAM y TNF-R1) que pueden desempeñar un papel importante en la predicción de las crisis sintomáticas agudas. La combinación de estos biomarcadores con la gravedad y el tipo de ictus incrementan el riesgo de aparición de estas crisis.

También se han encontrado 3 biomarcadores asociados con el desarrollo de epilepsia postictus en un seguimiento a largo plazo. Una baja expresión de las proteínas S100b y Hsc70, una sobreexpresión de la endostatina, junto con la gravedad del ictus y la historia de crisis sintomáticas agudas, predicen la aparición de crisis epilépticas durante el seguimiento.

En un análisis exploratorio (Discovery) para encontrar expresiones diferenciales entre 480 proteínas, cabe destacar que 9 proteínas (CASP-8, TNFSF-14, STAMB, ENRAGE, EDA2R, SIRT2, TGF-alfa, OSM y CLEC1B) tenían una clara baja expresión basal en los pacientes que acababan desarrollando epilepsia, algunas de las cuales (TNFSF-14, CLEC1B y OSM) se incrementaban de forma significativa después de la aparición de crisis epilépticas, y 2 proteínas (SRC y STAI1) tenían un nivel diferente de expresión basal-seguimiento, se incrementaban después de desarrollar epilepsia y disminuían en los controles.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La identificación de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar crisis epilépticas nos puede ayudar a desarrollar nuevas líneas de tratamiento para su prevención y, así, mejorar la gestión del paciente desde el principio. También nos permite el diseño de nuevas escalas predictivas de epilepsia postictus que combinen estos biomarcadores con los factores de riesgo clínicos ya conocidos. Esta prevención acabará significando una mejora de la calidad de vida para el paciente y, en consecuencia, un ahorro para el sistema de salud. Además, la detección de nuevos biomarcadores nos ayuda a entender mejor los mecanismos involucrados en la epileptogénesis y nos permite crear y desarrollar nuevos estudios para seguir investigando en esta área.

4. Bibliografía científica generada

De los resultados obtenidos en la investigación realizada en este proyecto, se han publicado los siguientes trabajos en revistas indexadas:

Abraira L, Giannini N, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Becerra JL, Millán M, Cardona P, Terceño M, Zaragoza J, Cánovas D, Gasull T, Ustrell X, Rubiera M, Castellanos M,Dávalos A, Montaner J, Álvarez-Sabín J. *Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event*. Epilepsy Behav. 2020. Mar;104(Pt B):106549. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106549. Epub 2019 Oct 31. Fe de erratas en: Epilepsy Behav. 2020. May;106:107045. PMID: 31677998. Factor de impacto: 2.937. Q2.

Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, Fonseca E, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Luis Becerra J, Millán M, Hernández-Pérez M, Cardona P, Terceño M, Zaragoza J, Cánovas D, Gasull T, Ustrell X, Rubiera M, Castellanos M, Montaner J, Álvarez-Sabín J. *Blood biomarkerspredictive of epilepsy after an acute stroke event*. Epilepsia. 2020. Oct; 61(10):2244-2253. doi: 10.1111/epi.16648. Epub 2020 Aug 28. Factor de impacto: 5.864. Q1.

Además, fruto de esta investigación, la Dra. Laura Abraira del Fresno ha realizado su tesis doctoral con el título "Estudio de los mecanismos de la fase aguda del ictus que favorecen el desarrollo de epilepsia", de la que ha obtenido una calificación de excelente *cum laude*. Directores de tesis: Francisco Javier Salas Puig, Estevo Santamarina Pérez y José Álvarez Sabín. Universitat Autònoma de Barcelona, enero de 2021.

Además, se ha hecho difusión de los resultados de esta investigación en los siguientes congresos nacionales e internacionales:

Abraira L, Cazorla S, Quintana M, Bustamante A, Grau L, Ciurans J, JiménezM, Martínez S, Becerra JL, Millán M, Toledo M, Salas-Puig J, Montaner J, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Santamarina E. "Estudio de los mecanismos de faseaguda del ictus que favorecen el desarrollo de epilepsia". LXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, noviembre de 2018, Sevilla, España.

Abraira L, *et al.* "Correlación entre marcadores sanguíneos y epilepsia postictus en pacientes con ictus isquémico agudo sin historia de crisis sintomáticas agudas". LXXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 26 de noviembre de 2020.

Abraira L, Quintana M, Fonseca E, Toledo M, Grau L, Ciurans J, Jiménez M, Becerra JL, Bustamante A, Penalba A, Montaner J, Álvarez-Sabín J, Santamarina E. "Estudio exploratorio de biomarcadores sanguíneos en pacientes con epilepsia postictus". LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 de noviembre - 2 de diciembre de 2021.

Abraira L, Cazorla S, Quintana M, Bustamante A, Grau L, Ciurans J, Jiménez M, Martínez S, Becerra JL, Millán M, Toledo M, Salas-Puig, Montaner J, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Santamarina E. "Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event". Seizures & Stroke, 1st International Congress on Epilepsy in Cerebrovascular Disease, febrero de 2019, Göteborg, Suecia. (Abstract n.º 25) *Elegido como "Best poster".

Abraira L, Cazorla S, Quintana M, Bustamante A, Grau L, Ciurans J, Jiménez M, Martínez S, Becerra JL, Millán M, Toledo M, Salas-Puig, Montaner J, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Santamarina E. "Correlation of blood biomarkers with epilepsy development after an acute stroke event". Seizures & Stroke, 1stInternational Congress on Epilepsy in Cerebrovascular Disease, febrero de 2019, Göteborg, Suecia. (Abstract n.º 3).

Y también se presentarán resultados en el Congreso Europeo de Epilepsia (14th ECE 2022), que se celebrará en Suiza el próximo mes de julio:

Abraira L, Quintana M, Fonseca E, Toledo M, Grau-López L, Ciurans J, Jiménez M, Becerra JL, Bustamante A, Penalba A, Montaner J, Álvarez Sabín J, Santamarina E. "Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy". 14th European Congress on Epileptology (ECE), 9-13 de julio de 2022, Ginebra, Suiza.