



Universitat Autònoma de Barcelona

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:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

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:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LA ELECTROCORTICOGRAFÍA AL ESTUDIO DE
LOS FENÓMENOS ELÉCTRICOS CEREBRALES DE
DESPOLARIZACIÓN PROPAGADA CORTICAL EN EL
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y EN EL INFARTO
CEREBRAL MALIGNO

Doctoranda: María Sueiras Gil

Director: Juan Sahuquillo Barris

Tutor: Juan Sahuquillo Barris

Programa de Doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas

Barcelona, 2020



TESIS DOCTORAL

Aplicación de la electrocorticografía al estudio de los fenómenos eléctricos cerebrales de despolarización propagada cortical en el traumatismo craneoencefálico y en el infarto cerebral maligno.

Memoria presentada por **María Sueiras Gil** para optar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Cirurgia (Facultat de Medicina).



Director y Tutor

Dr. Juan Sahuquillo Barris

Jefe de Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Coordinador de la Unidad de
Investigación de Neurotraumatología y
Neurocirugía (UNINN)
Institut de Recerca Hospital Universitari
Vall d'Hebron (VHIR)
Catedrático del Departamento de
Cirugía
Universitat Autònoma de Barcelona
(UAB)

Doctoranda

María Sueiras Gil

Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Unidad de Investigación de
Neurotraumatología y Neurocirugía
(UNINN)
Institut de Recerca Hospital
Universitari Vall d'Hebron (VHIR)
Universitat Autònoma de Barcelona
(UAB)

MECENAZGO Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Los estudios que constituyen la presente tesis doctoral han sido realizados con el soporte de la unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología (UNINN) y la colaboración de los miembros que forman parte de ella. La UNINN fue reconocida por la *Generalitat de Catalunya (Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació)* como “Grupo de Investigación Consolidado” en el año 2005, con renovaciones periódicas, la última en 2017 (2017 SGR 0411). Los estudios han sido financiados en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), cofinanciado por la *European Regional Development*, número PI080480 y por la beca MAPFRE 05/2008 concedidas al Dr. J. Sahuquillo.

Estos trabajos se han llevado a cabo con la participación multidisciplinar de los Servicios de Neurofisiología Clínica, Neurocirugía, Medicina Intensiva, Neurología y Neurorehabilitación y en paralelo con otras líneas de investigación de la Unidad de Neurovascular del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Para el desarrollo de los distintos estudios se ha recibido asesoramiento de Anthony Strong, Neurocirujano de King's College, London, UK, y de Martin Fabricius, Neurofisiólogo del Glostrup Hospital (2002-2013), Rigshospitalet, (2013-2020), Copenhagen, DNK, miembros fundadores del grupo *CoOperative Study on Brain Injury Depolarizations (COSBID)*.

Los autores de los trabajos presentados no tienen ningún conflicto de interés en relación con los materiales, métodos y resultados que se describen. Los artículos incluidos en esta tesis doctoral han sido reproducidos con la autorización de los titulares de los derechos de autor.

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud al Dr. **Juan Sahuquillo**, director de esta tesis, con una capacidad de trabajo incuestionable y espíritu crítico. En primer lugar por depositar su confianza en mí; y, a continuación, por: acogerme en un grupo de trabajo multidisciplinar que atesora años de experiencia en el campo del estudio de la fisiología y metabolismo cerebral; por abrirme a una nueva línea de investigación directamente relacionada con mi especialidad, Neurofisiología Clínica; por permitirme aprender y asesorarme por un elenco de profesionales internacionales, expertos en el campo de la despolarizaciones propagadas; y, por mantener su apoyo también en momentos de dificultad.

Mi agradecimiento y admiración a la Dra. **M^a Antonia Poca**, que me impresionó ya desde nuestra época de M.I.R., por su profesionalidad y templanza; y por el acompañamiento (siempre con refuerzo positivo), su criterio y colaboración aportados durante todo este tiempo.

Mi reconocimiento y admiración a los Dres. **M. Lauritzen, M. Fabricius** (Glostrup y Rigshospitalet, Copenhagen, DNK) y **A. Strong** (King's College, London, UK), fundadores del grupo *CoOperative Study on Brain Injury Depolarizations* (COSBID), que me introdujeron en el ámbito de la electrocorticografía (ECoG), por la generosa acogida en sus centros hospitalarios, haciendo cercano un nivel académico de excelencia. Al Dr. M. Fabricius por su valioso y generoso entrenamiento en la detección, identificación, registro y análisis de las despolarizaciones corticales; y, al Dr. A. Strong por su constante interés y estímulo a seguir progresando en esta línea de investigación. Ha sido un lujo académico poder contar con la experiencia consolidada del grupo de estudio de la presión intracraneal y metabolismo cerebral de nuestro hospital (UNINN) a la que se ha incorporado la del grupo investigador COSBID.

A mi maestra, compañera y amiga, la **Dra. Rosa Rovira**, de excelente calidad humana. De la que aprendí no sólo las bases de la Electroencefalografía sobre las que seguir construyendo posteriormente en base a mi propia experiencia clínica, sino principalmente a reconocer y entender lo que no está escrito en los libros. Por

compartir todo su conocimiento con la mayor generosidad y entrega, creando escuela; por enseñarme el significado de ‘clínica’ como adjetivo determinante de la especialidad de ‘Neurofisiología’. Por mantener su estímulo constructivo incluso después de dar por finalizada merecidamente su labor hospitalaria, manteniendo un interés constante.

A mi residente y después compañera, **Dra. Vanessa Thonon**, aplicada, responsable y profesional, que entiende en qué consiste el trabajo en equipo y que es, sin duda, un estímulo crucial para seguir adelante.

A nuestro personal de enfermería, especialmente al “puntal” de **M. Jesús Planella**, a la “sargento” **Pepa Fernández**, a su “aventajada” alumna **Raquel Martínez**, al “epi-crítico” **Miguel Manotas**, así como a las auxiliares que en cada momento han colaborado en nuestra labor asistencial. También a aquellas enfermeras/os que -aún sustituyéndolas- han aportado también su grano de arena.

A mis compañeros del hospital, de otras especialidades o disciplinas, pero que colaboran día a día a que mi trabajo cobre mayor sentido. En particular al **Dr. Estevo Santamarina** y a los epileptólogos que le precedieron; a **Manuel Quintana** de Neurología; a los facultativos dedicados a pacientes neurocríticos como la **Dra. Marilyn Riveiro** y a tantos otros que indirectamente enriquecen mi experiencia profesional, de modo que pueda ser aplicada a proyectos como el presente. Al resto de facultativos de neurocirugía que han mostrado su implicación; y a los investigadores becarios, con especial mención a **Angela Sánchez Guerrero**, actualmente ya doctorada.

A mi familia, por su apoyo y comprensión, esperando ser estímulo y ejemplo de **Alex** y **Marc**. A **Sergio**, no sólo por empezar compartiendo clase y apuntes en la Facultad de Medicina, sino por compartir después nuestras vidas y experiencias profesionales, ejerciendo –entre otras cosas- de inmejorable asesor tecnológico. A **mi madre**, cirujana, valiente y pionera de la época; y, especialmente a **mi padre**, que me transmitió el amor por su profesión (cuyo ejercicio dignificó excelentemente) y en particular por la cirugía, que practicó como un “arte” basado en la ciencia de la Medicina.

“What we know is a drop, what we don't know is an ocean”

Isaac Newton

INDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	1
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	5
Fisiopatología y epidemiología	5
Concepto e impacto epidemiológico del infarto cerebral maligno (ICM).....	5
Fisiopatología y tratamiento del ICM	7
Concepto e impacto epidemiológico del traumatismo craneoencefálico (TCE).....	7
Conceptos fisiopatológicos del TCE	8
Concepto de penumbra isquémica y penumbra traumática.....	9
Métodos de monitorización del paciente neurocrítico	11
Monitorización sistémica	11
Monitorización específicamente cerebral.....	12
Bases de la electroencefalografía y la electrocorticografía. Breve reseña histórica.....	14
Fenómenos de despolarización propagada (SD).....	19
Concepto y reseña histórica. Desde A. Leao al siglo XXI	19
Fisiopatología de las SD.....	22
Terminología y taxonomía de los fenómenos de despolarización propagada	23
Análisis de los fenómenos de despolarización propagada.....	27
Craniectomía descompresiva.....	30
Tipos y técnicas quirúrgicas	31
Escalas de evaluación de discapacidad	33
Epilepsia sintomática	35
Epilepsia vascular	35
Epilepsia postraumática	36

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	39
Hipótesis específicas.....	39
Objetivos.....	40
PACIENTES Y MÉTODOS	41
Grupos de estudio.....	41
Metodología	42
Diseño de los estudios 1, 2, 3 y 4 - Protocolo de actuación.....	42
Diseño del estudio 5 - Protocolo de actuación.....	54
Análisis estadístico	56
RESULTADOS: TRABAJOS PUBLICADOS	59
Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto.....	65
Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas. Resultados de un estudio piloto.....	77
Cortical spreading depression phenomena are frequent in ischemic and traumatic penumbra: a prospective study in patients with traumatic brain injury and large hemispheric ischemic stroke.	89
Is spreading depolarization a risk factor for late epilepsy? A prospective study in patients with traumatic brain injury and malignant ischemic stroke undergoing decompressive craniectomy.....	109
Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies	127
RESULTADOS ADICIONALES Y DISCUSIÓN GENERAL	137
RESULTADOS ADICIONALES.....	137

Fenómenos de despolarización propagada cortical (SD) en pacientes afectos de infarto cerebral maligno (ICM) y traumatismo craneoencefálico (TCE) sometidos a craniectomía descompresiva (CD). Pronóstico y desarrollo de epilepsia secundaria	137
Fase de neuromonitorización durante la hospitalización en UCI. Electroencefalografía	137
Fase de seguimiento hospitalario y ambulatorio.....	140
Epilepsia en pacientes afectos de infarto cerebral maligno de la arteria cerebral media sometidos a craniectomía descompresiva	146
DISCUSIÓN GENERAL	148
Presencia y significado fisiopatológico de los fenómenos de despolarización propagada (SD) en el área de penumbra isquémica y traumática.....	148
Discapacidad funcional	153
Desarrollo de epilepsia secundaria.....	154
La craniectomía descompresiva (CD) como tratamiento de la hipertensión endocraneal. Vinculación con el pronóstico y el desarrollo de epilepsia	159
Implicaciones futuras en el campo de la investigación	160
LIMITACIONES.....	163
CONCLUSIONES.....	165
BIBLIOGRAFIA.....	167
ANEXOS.....	179
Consentimientos informados.....	179
Consentimiento informado en caso de infarto maligno cerebral.....	179
Consentimiento informado en caso de traumatismo craneoencefálico	184
Consentimiento informado para la realización de electroencefalograma (EEG)	189
Certificados del Comité de Ética / Institut de Recerca (VHIR)	191
Comunicaciones y cursos	195

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEI	anomalías epileptiformes intercríticas
AVC	accidente vascular cerebral
BHE	barrera hematoencefálica
CBF	<i>cerebral blood flow</i>
CD	craniectomía descompresiva
CSA	crisis sintomática aguda
CSD	<i>cortical spreading depression</i>
CGS	<i>Glasgow Coma Scale</i> / escala de coma de Glasgow
COSBID	<i>CoOperative Study on Brain Injury Depolarizations</i>
DRM	resonancia magnética por difusión
ECoG	electrocorticografía
EEG	electroencefalograma / electroencefalografía
FAE	fármaco antiepiléptico
GOS-E	escala de resultados de Glasgow – extendida
HFO	oscilaciones de alta frecuencia
HSA	hemorragia subaracnoidea
HUVH	Hospital Universitario Vall d’Hebron
ICM	infarto cerebral maligno
IMACM	infarto maligno de la arteria cerebral media
ISD	<i>isoelectric spreading depolarization</i> / despolarización isoelectrica
MD	microdiálisis
mRS	escala de Rankin modificada
NHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
ODF	onda delta frontal
PIC	presión intracraneal
PID	<i>peri-infarct depolarization</i>
PPC	presión de perfusion cerebral
PTDDD	<i>peak total depression duration per recording day</i> valor pico de la duración total diaria de la depresión
PtiO ₂	presión tisular de oxígeno

QEEG	electroencefalograma cuantitativo
rFSC	flujo sanguíneo cerebral regional
RM	resonancia magnética
SD	<i>spreading depolarization</i>
SDA	<i>spreading depression activity</i>
SDcon	<i>spreading convulsion</i> (despolarizaciones asociadas a crisis)
SjO ₂	saturación venosa yugular de oxígeno
SNC	sistema nervioso central
SPC	<i>slow potential change</i> – cambio lento de potencial
TACI	<i>Total Anterior Cerebral Infarction</i> - infarto total de la circulación anterior
TBI	<i>traumatic brain injury</i>
TCE	traumatismo craneoencefálico
DT	duración total (del registro ECoG)
TRD	<i>total (ECoG) recording duration</i>
SD-D max	duración máxima de la depresión asociada a la despolarización
SD-D min	duración mínima de la depresión asociada a la despolarización
TDDD	<i>Total SD-induced depression durations per recording days</i> duración total diaria de la depresión
TSD-D max	duración total de la suma de las duraciones máximas de depresión
TSD-D min	duración total de la suma de las duraciones mínimas de depresión

INTRODUCCIÓN

Entre las diez primeras causas de años perdidos por discapacidad en Europa en el año 2000, la primera fue la isquemia miocárdica, la segunda el accidente vascular cerebral (AVC) y la séptima el traumatismo craneoencefálico (TCE) por accidentes de tráfico (Olesen and Leonardi 2003). El TCE y el infarto cerebral maligno (ICM) son las principales causas de discapacidad y mortalidad en las personas jóvenes y, en consecuencia, constituyen un importante problema de salud pública, condicionando también graves consecuencias personales, familiares y de integración social y laboral. Además, el ictus y el TCE constituyen factores de riesgo para desarrollar epilepsia temprana y tardía (Majkowskij 1991), (Dalmady-Israel and Zasler 1993), (Bladin 2000), (Lancman 1993).

Los avances en la neurofisiología y en el procesamiento digital de las señales eléctricas cerebrales han objetivado una nueva fuente potencial de lesiones secundarias, derivadas de “fenómenos eléctricos” en el área de penumbra isquémica y/o traumática. En muchos casos, las lesiones tardías (secundarias) y no las inmediatas (primarias) son las que modifican de forma significativa el pronóstico funcional de estos pacientes y, por tanto, son potenciales dianas en el manejo terapéutico. En los últimos años algunos autores han rescatado el concepto de depresión propagada cortical o *cortical spreading depression* (CSD) como una de las causas más frecuentes y menos estudiadas del deterioro metabólico del tejido cerebral en el paciente neurocrítico y, en especial, en pacientes con un TCE, con un ictus isquémico y con una hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea (Strong 2005), (Fabricius 2006), (Lauritzen 2011), (Dreier 2006).

El fenómeno de CSD, descrito inicialmente por Leao en 1944 (Leao 1944), afecta al sistema nervioso central (SNC). Se ha descrito en pacientes afectados de ictus isquémicos (Woitzik 2013) y hemorrágicos (Strong 2002), (Fabricius 2006), el TCE (Strong 2005) y en la migraña con aura (Lauritzen 2011). Su mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce todavía. Desde el punto de vista neurofisiológico, se caracteriza por una despolarización de la actividad sináptica y por la propagación de la onda de despolarización por la sustancia gris cortical,

acompañada de una redistribución masiva de los iones a nivel intra- y extracelular. La hipótesis más aceptada en la actualidad para explicar la generación de la onda que inicia el fenómeno consiste en la salida al espacio extracelular de grandes cantidades de potasio (Grafstein 1956a), (Grafstein 1956b). Existen nuevas propuestas fisiopatológicas, aunque ninguna de ellas ha sido demostrada de una forma unívoca y no se consideran mecanismos excluyentes.

La neuromonitorización multimodal forma parte ya desde hace años de la práctica clínica en las unidades de neurocríticos y tiene como principal indicación la detección precoz y el tratamiento rápido de las lesiones secundarias. Más allá de la monitorización sistémica y la monitorización cerebral no invasiva, nuestro centro dispone ya de una dilatada experiencia en la monitorización multimodal de parámetros de oxigenación cerebral e incluso metabolismo cerebral a través de técnicas de microdiálisis (MD). No obstante, la información que proporcionan las técnicas empleadas hasta la actualidad son intrínsecamente limitadas y cada vez cobra más relevancia la posibilidad de completar la monitorización de estos pacientes asociando el registro de la actividad bioeléctrica cerebral mediante una técnica invasiva como la electrocorticografía (ECoG) y /o no invasiva como la vídeo-electroencefalografía (EEG).

La presente tesis doctoral pretende estudiar la aplicación combinada de la ECoG y la EEG en la detección de fenómenos de tipo CSD en los pacientes afectados de TCE e ICM y en la detección de anomalías epileptiformes que favorezcan el desarrollo de epilepsia secundaria en estos pacientes. Trata de aportar valor sobre la utilidad de las técnicas neurofisiológicas, en nuestra opinión infrautilizadas, y contribuir a extender el uso de la monitorización EEG y/o ECoG en la práctica clínica asistencial de los pacientes neurocríticos. Esta tesis aspira a contribuir a: mejorar el manejo de estos pacientes, particularmente en la detección precoz de fenómenos eléctricos susceptibles de tratamiento que pueda modificar la evolución natural de patologías graves; mejorar su pronóstico; así como abrir nuevas líneas de investigación traslacional.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Fisiopatología y epidemiología

Concepto e impacto epidemiológico del infarto cerebral maligno (ICM)

El ictus isquémico resulta de un déficit brusco del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región del encéfalo. El accidente isquémico vascular cerebral constituye una causa de discapacidad y muerte, y afecta a todas las franjas de edad (Mozaffarian 2015). La epidemiología del ictus siempre ha estado marcada por las discrepancias metodológicas. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) las enfermedades cerebrovasculares agudas o ictus (isquémicos y/o hemorrágicos) suponen la segunda causa de muerte en la población española y la primera causa de muerte en la mujer (2009). El edema cerebral hemisférico se presenta en el 10-20% de los infartos de la arteria cerebral media (ACM) y es la principal causa de muerte precoz tras un infarto cerebral (Hacke 1996), (Heinsius 1998). El ICM constituye un factor de riesgo importante para desarrollar epilepsia temprana y tardía (Creutzfeldt 2014).

La epilepsia vascular representa aproximadamente el 50% de las crisis epilépticas en adultos (Brodie 2009). Más de la mitad de los pacientes con ICM sometidos a craniectomía descompresiva (CD) desarrollan epilepsia (Santamarina 2015).

El concepto de ‘infarto cerebral maligno’ (ICM) fue acuñado en 1996 por Hacke et al. (Hacke 1996) para definir un tipo específico de ictus isquémico, caracterizado por afectar al menos al 50% del territorio de la ACM (IMACM). Su etiología más frecuente corresponde a la oclusión embólica o atero-trombótica de la arteria carótida interna distal o del tronco principal de la ACM (segmento M1), comprometiendo al menos el 50% del territorio de la ACM, pero puede afectar otros territorios vasculares, como las arterias cerebral anterior, posterior y coroidea anterior (Hacke 1996), (Heinsius 1998). La incidencia anual del ICM en Catalunya se estima que es de 218 (hombres) y 127 (mujeres) por cada 100.000 habitantes y

afecta principalmente a adultos jóvenes (Marrugat 2007). El Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) fue designado como centro de referencia para enfermos afectados de esta patología, por lo que recibimos y tratamos cada año a un número importante de pacientes afectados de un ICM.

Los signos neurológicos que suelen presentar estos pacientes definen un síndrome hemisférico grave, prácticamente un síndrome completo de circulación anterior (TACI) que incluye hemiplejía, desviación de la mirada, y alteración de funciones nerviosas superiores como el lenguaje o la percepción visuo-espacial, en función del hemisferio cerebral afectado. La tomografía computarizada (TC) habitualmente ya muestra cambios isquémicos en las primeras 6 horas tras el ICM: hipodensidad mayor del 50% del territorio de la ACM, pérdida de delimitación entre la sustancia gris y la sustancia blanca y borramiento de surcos, aunque las secuencias potenciadas en difusión de la Resonancia Magnética (RM) muestran hallazgos más evidentes que la TC cerebral simple (**Figura 1**).

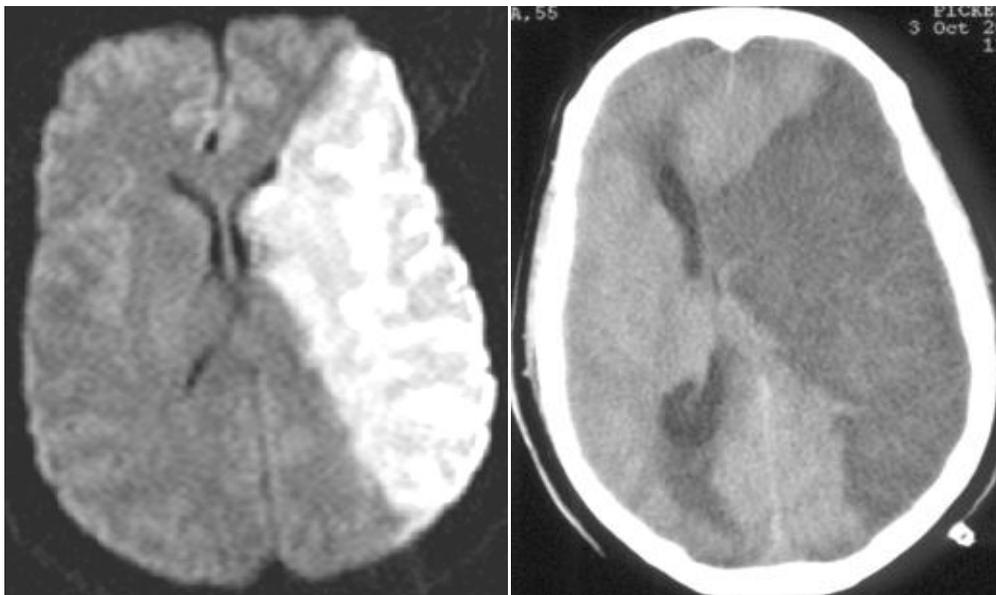


Figura 1. Neuroimagen de infarto cerebral maligno (ICM). Resonancia magnética (RM) potenciada en difusión (imagen izquierda): Disminución del coeficiente de difusión e hiperintensidad en territorio de la arteria cerebral media (ACM) izquierda. Tomografía craneal (TC) (imagen derecha): extensa hipodensidad en territorio de la ACM izquierda.

Fisiopatología y tratamiento del ICM

El sustrato fisiopatológico del ICM es el edema cerebral, que se manifiesta usualmente entre el primer y tercer día tras el inicio de los síntomas (Qureshi 2003). La disminución a niveles críticos del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en el territorio isquémico compromete el funcionamiento en las membranas celulares de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, ocasionando la acumulación intracelular de sodio y agua, y generando edema citotóxico (Treadwell 2010). Las principales causas de mortalidad en el ICM son la hipertensión intracraneal y la herniación transtentorial. El ICM requiere un abordaje terapéutico específico. La recanalización espontánea de las arterias es excepcional. La administración intravenosa de factor activador del plasminógeno tisular (rtPA), dentro de las 4.5 h posteriores al inicio de los síntomas, es el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) (Jauch 2013), (Ahmed 2010) y cuenta con una evidencia clase I (Adams Jr 1996), (Adams 2007). Los tratamientos neuroprotectores son todavía muy limitados.

La craniectomía descompresiva (CD) es una técnica quirúrgica que, aunque no exenta de controversias, ha mostrado efectos beneficiosos a corto y medio plazo en reducir la mortalidad (evidencia clase I). Su objetivo es incrementar el volumen de la cavidad craneal, permitiendo que el cerebro edematoso se expanda y evite la compresión del tronco encéfalo, disminuyendo la presión intracraneal (PIC), e incrementando el FSC y la oxigenación tisular (Vahedi 2007c).

Concepto e impacto epidemiológico del traumatismo craneoencefálico (TCE)

Los TCE constituyen la primera causa de discapacidad y mortalidad en adultos menores de 40 años (Roozenbeek 2013) y representan un importante problema de salud pública, con consecuencias significativas en el ámbito personal, laboral y socioeconómico. Según los últimos datos disponibles del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la medida del impacto en la salud de las lesiones por traumatismos, la tasa de incidencia anual del TCE durante el periodo 2000 a 2008 en España se ha estimado en 477 casos por millón de habitantes/año

(Sanidad mds 2011). El TCE constituye un factor de riesgo importante para desarrollar epilepsia secundaria. La incidencia de epilepsia después de una lesión cerebral traumática varía de 2 % a 50 % dependiendo de las características y gravedad de la lesión y representa aproximadamente el 20 % de la epilepsia sintomática (Garner 2019).

Tradicionalmente los TCE se han clasificado en base a:

- Criterios físicos: según el mecanismo físico que provoca el TCE: TCE cerrados o abiertos.
- Criterios clínicos: La clasificación clínica de los TCE más utilizada en la actualidad divide a los pacientes en tres grupos de severidad según su puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (CGS) (Teasdale 1976). TCE leve (GCS 14-15); TCE moderado (GCS 13-9); y, TCE grave (GCS 3-8).
- Criterios neurorradiológicos que evalúan el daño estructural. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Marshall (Lawrence 1991). Esta clasificación divide las lesiones encefálicas difusas en cuatro tipos (I-IV) y las focales en masa no evacuada y masa evacuada (**Tabla 1**). El valor de esta clasificación es que asocia un riesgo específico de hipertensión intracraneal y malos resultados a cada categoría (Poca 1998), (Mataró 2001).

Conceptos fisiopatológicos del TCE

De entre los procesos fisiopatológicos más relevantes generados por un TCE se distinguen:

- **Lesiones primarias:** Se producen por impacto directo del cráneo contra otra superficie o bien por mecanismos de aceleración –desaceleración. Son lesiones inherentes al TCE y por tanto inevitables. Tienen lugar de forma inmediata al traumatismo y provocan lesiones cerebrales instantáneas e inevitables.
- **Lesiones secundarias:** Se producen como complicaciones de las lesiones primarias. Responden a procesos bioquímicos, que activan una cascada inflamatoria deletérea. Tienen lugar de forma diferida, iniciándose minutos

o incluso días después. Son potencialmente evitables y, por tanto, objeto de dianas terapéuticas.

Tradicionalmente el tratamiento de este tipo de lesiones ha ido dirigido a revertir el edema cerebral y, por consiguiente, el aumento de la PIC. La CD también se emplea en el TCE como terapia de segundo nivel en el caso de hipertensión intracraneal refractaria (Hutchinson 2017).

Tabla 1. Clasificación tomográfica de Marshall

CLASIFICACIÓN DE MARSHALL	
Categoría	Definición
Lesión difusa I	Sin alteraciones en la TC
Lesión difusa II	Cisternas presentes con desviación entre 0–5 mm. No lesiones > 25 cm ³ con densidad alta o mixta. Pueden incluir fragmentos óseos o cuerpos extraños intracraneales
Lesión difusa III	Cisternas comprimidas o ausentes. Desviaciones 0–5 mm. No lesiones > 25 cm ³ con densidad alta o mixta
Lesión difusa IV	Desviaciones > 5 mm. No lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm ³
Lesión con efecto de masa evacuada (V)	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión con efecto de masa no evacuada (VI)	Lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm ³ no evacuada quirúrgicamente

Concepto de penumbra isquémica y penumbra traumática

El concepto de ‘penumbra’ fue acuñado en el ictus isquémico (Ståhl 2003) y se siguió años más tarde del de ‘penumbra traumática’ (Wu 2013). En las lesiones encefálicas agudas extensas, como las de etiología vascular o traumática, se distinguen dos áreas: una central, ‘core’, con daño irreparable debido al fallo energético durante la fase de isquemia que lleva a la necrosis en las primeras horas; y otra más periférica, ‘penumbra’, que recibe un flujo sanguíneo cerebral variable, y que es potencialmente recuperable. El área de penumbra consta –a su vez- de 2

regiones: 1) una más próxima a la región del core, con riesgo de necrosis durante la fase de isquemia y/o de repercusiones por la potencial reperfusión en los primeros días, ya sea por extensión de la región necrótica inicial o vulnerabilidad selectiva de las neuronas; y, 2) otra más externa y próxima al tejido normal, que puede recuperar su función transcurridos unos meses (Sánchez-Chávez 1999).

Así pues, desde el punto de vista fisiopatológico la penumbra isquémica y/o traumática define áreas de tejido cerebral perilesional estructuralmente intactos pero con graves alteraciones metabólicas, cambios iónicos y en el contenido de agua del espacio intra- y extracelular que conducen al edema y la hipoxia cerebral (Simard 2007). En un estudio reciente, Martínez-Valverde et al. demostraron mediante microdiálisis (MD) cerebral que las muestras de los pacientes con TCE e ictus presentan perfiles iónicos para $[Na^+]_o$ y $[K^+]_o$ en el líquido intersticial del área de penumbra similares y caracterizados por un aumento de los niveles de $[Na^+]_o$ y $[K^+]_o$ (Martínez-Valverde 2017).

El área de penumbra isquémica se define en términos de flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) y de actividad eléctrica. Se trata de un tejido encefálico 'isquémico', que se encuentra hipoperfundido con un FSC inferior a 20 ml/100 g/min, donde comienza a manifestarse el déficit electrofisiológico y funcional. No obstante, se trata de un tejido potencialmente viable, recuperable, dado que todavía no ha alcanzado el umbral crítico de 10 ml/100 g/min, por debajo del cual las neuronas son incapaces de mantener la integridad de la membrana, resultando en muerte celular por necrosis (Astrup 1981). Sin embargo, el daño cerebral en el área de penumbra no se limita a un fenómeno isquémico primario y pasivo, debido a una deficiencia energética, sino que responde a un proceso activo y complejo que incluye una cascada metabólica, que se prolonga en el tiempo. Incluye -entre otras alteraciones- fenómenos de no reflujo, el síndrome de reperfusión, el daño neuronal lentamente progresivo, la muerte neuronal tardía y la deaferentización (diasquisis) (Strong 2002), (Fabricius 2006), (Dohmen 2008), (Nakamura 2010). En las últimas décadas se ha demostrado también la relevancia fisiopatológica de los "tsunamis eléctricos" en el área de penumbra: los fenómenos de 'despolarización propagada' o '*spreading depolarization*' (SD) (www.cosbid.org). Por todo ello, el término

'penumbra' se ha redefinido para incorporar nueva información metabólica, electrofisiológica y de neuroimagen; y se acepta ampliamente que, en el tejido cerebral recuperable, los procesos metabólicos dependientes de la energía deben mantenerse a pesar del FSC reducido (Fisher 2004).

El ictus y el TCE constituyen factores de riesgo para desarrollar epilepsia sintomática temprana y tardía (Honeybul 2011), (Creutzfeldt 2014), (Santamarina 2015), que potencia la morbimortalidad propia de cada una de estas patologías. Las SD aumentan la excitabilidad neuronal y facilitan la sincronización de descargas neuronales en presencia de desinhibición parcial de los tejidos neuronales lesionados por isquemia cerebral, entre otros procesos neurológicos (Eickhoff 2014). Estos fenómenos constituyen un verdadero *tsunami* eléctrico en el área de penumbra y pueden ser identificados mediante la electrocorticografía (ECoG), que forma parte de la monitorización multimodal que puede aplicarse en estos pacientes.

Métodos de monitorización del paciente neurocrítico

La finalidad principal de la monitorización del paciente neurocrítico es la prevención de las lesiones secundarias. La monitorización multimodal supone la integración de diferentes herramientas que son indispensables para la detección precoz de fenómenos que pueden poner en marcha cascadas metabólicas deletéreas que condicionan el pronóstico neurológico (Citerio 2015). El auge de las neurociencias ha proporcionado diferentes técnicas de detección, muchas de ellas susceptibles de monitorización en diferentes ámbitos, de entre los cuales destacamos las siguientes:

Monitorización sistémica

Comprende la monitorización continua del electrocardiograma (ECG), la medición de la presión arterial, presión venosa central, saturación arterial de oxígeno, presión parcial de oxígeno y CO₂ en sangre arterial, temperatura central, parámetros hidroelectrolíticos, etc.

Monitorización específicamente cerebral

Monitorización cerebral no invasiva

- **Electroencefalografía (EEG):** registra la actividad bioeléctrica cerebral midiendo la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos situados en la superficie del cráneo.
- **Doppler transcraneal:** permite detectar cambios en el FSC mediante ultrasonidos.
- **Espectroscopía de haz de luz cercana al infrarrojo (*near-infrared spectroscopy NIRS*):** permite medir la saturación de la hemoglobina tisular e indirectamente proporciona información sobre el FSC.
- **Técnicas de neuroimagen:** TC, RM y tomografía computarizada por emisión de positrones (PET).

Monitorización cerebral invasiva

- **Presión intracraneal (PIC):** medición del valor absoluto en mm Hg y análisis morfológico de la onda de presión. Valores ≤ 15 mm Hg se consideran normales. A partir del valor umbral de 20 mmHg se inician medidas terapéuticas específicas para tratar la hipertensión endocraneal (**Figura 2**).
- **Saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular (SjO_2):** permite estimar el balance entre el aporte y el consumo cerebral de O_2 . Los valores de normalidad oscilan entre 55 % y 75 %.
- **Presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$):** es la presión parcial de oxígeno en el espacio extracelular cerebral y proporciona información sobre la disponibilidad de oxígeno cerebral a nivel local. Permite evaluar el balance entre el aporte y la demanda tisular de O_2 . Los valores de normalidad oscilan entre los 15 y los 40 mm Hg (**Figura 2**).
- **Presión de perfusión cerebral (PPC):** es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC. Una PPC < 50 mm Hg implica una disminución severa del flujo sanguíneo cerebral (FSC), con el riesgo de isquemia cerebral.

- **Microdiálisis (MD) cerebral:** proporciona información sobre el metabolismo cerebral a nivel local. Permite el estudio molecular del contenido del espacio extracelular, midiendo metabolitos relacionados con cascadas energéticas y metabólicas (glucosa, piruvato y lactato), aminoácidos excitatorios (glutamato), marcadores de lesión de la membrana celular: (glicerol) o de alteración proteica (urea), entre otros (**Figura 2**).
- **Electrocorticografía (ECoG):** registra la actividad eléctrica de la corteza cerebral mediante electrodos colocados sobre la superficie del cerebro. Permite detectar fenómenos eléctricos relacionados con las lesiones secundarias (**Figura 3**).

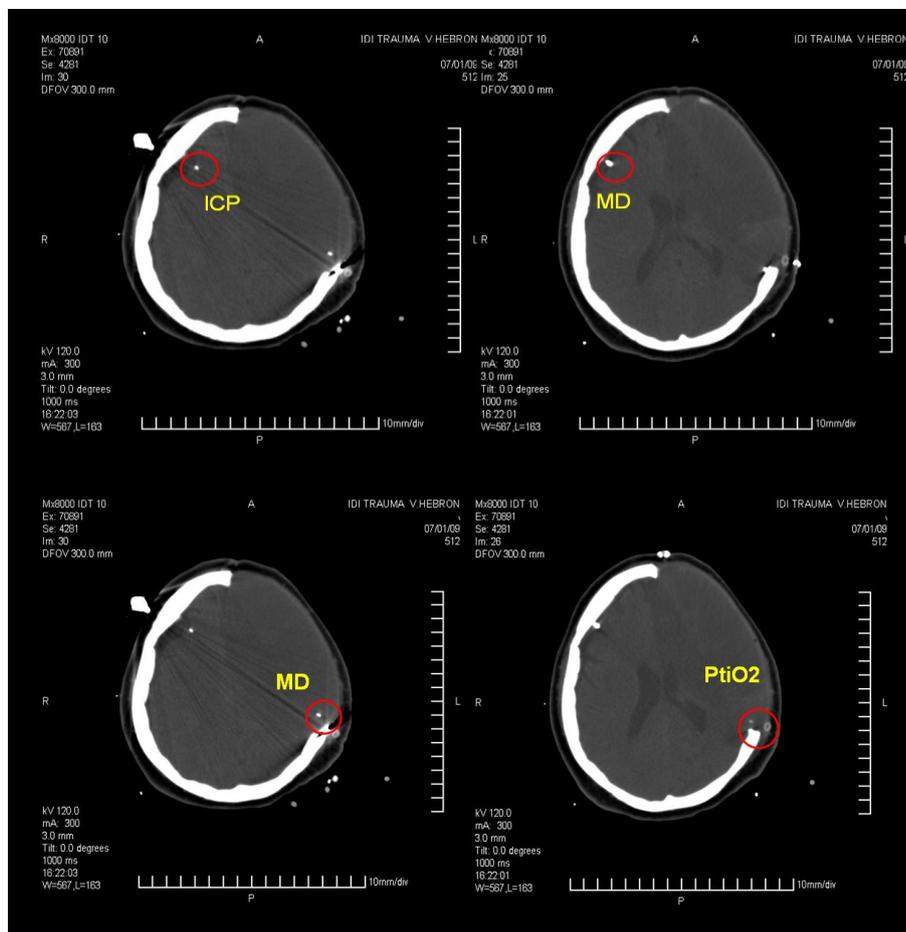


Figura 2. Imagen de los sensores de presión intracraneal (PIC), microdiálisis (MD) y la presión parcial de oxígeno en el espacio extracelular cerebral (PtiO₂) en la tomografía craneal (TC). En este caso, para definir mejor la presencia de los sensores, se ha utilizado una ventana ósea.

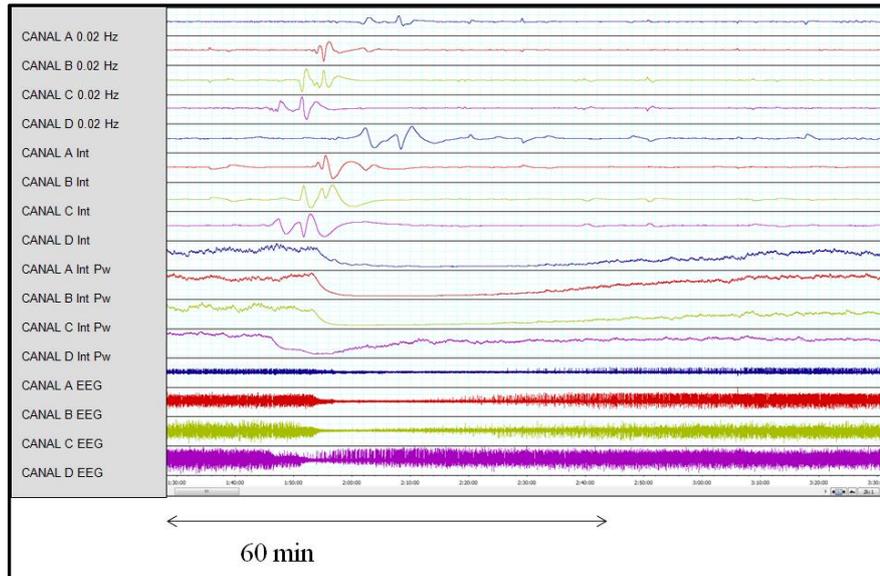


Figura 3. Ejemplo de registro de electrocorticografía (ECoG). Fenómeno de despolarización propagada cortical (CSD) en paciente afecto de traumatismo craneoencefálico (TCE). Propagación de la depresión de la derivación/canal D hacia A.

Bases de la electroencefalografía y la electrocorticografía. Breve reseña histórica

En 1875, Richard Caton publicó lo que podríamos considerar como primer relato de la actividad oscilatoria del cerebro tras identificar señales eléctricas en cerebros expuestos de animales (monos, gatos y conejos) (Caton 1875). Años después, Hans Berger estableció y publicó las bases de la electroencefalografía tras obtener el primer electroencefalograma (EEG) humano al registrar las oscilaciones neuronales de la actividad eléctrica cerebral (Berger 1929).

El EEG es generado mayoritariamente, pero no de forma exclusiva, por las neuronas corticales piramidales, orientadas perpendicularmente a la superficie de la corteza cerebral. La magnitud de los potenciales eléctricos que pueden ser registrados en la superficie se debe a la densidad de corriente inducida por potenciales postsinápticos altamente sincronizados que se producen en un gran número de neuronas. Desde un punto de vista físico, los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales se asemejan a una corriente de dipolo. Cada deflexión en el EEG indica un cambio de potencial eléctrico, así como cambios en la polaridad.

Las primeras aportaciones en el campo de localización y orientación de las corrientes de dipolo en la superficie cerebral fueron efectuadas por Brazier en 1949 (Niedermeyer and Lopes da Silva 2005). Desafortunadamente las señales captadas en el EEG pueden contaminarse por múltiples artefactos: biológicos, inherentes al propio paciente, como actividad muscular (glosocinética, glosofaríngea, ocular, palpebral), sudoración, pulso arterial, complejo QRS de la señal del ECG, etc., o bien del entorno, como la corriente alterna a 50 Hz, generada por múltiples aparatos (bomba de infusión, cama eléctrica, manta de calor, máquina de diálisis, sistemas de ventilación mecánica...), marcapasos, problemas de contacto de los electrodos, etc.

La EEG es una técnica de exploración electrofisiológica funcional empleada comúnmente en la práctica clínica (Niedermeyer and Lopes da Silva 2005), (Nuwer 1999). Consiste en la representación en el tiempo de la medición de las diferencias de potencial eléctrico registradas entre cada uno de los electrodos situados en la superficie del cuero cabelludo, según el Sistema Internacional 10-20 (Niedermeyer and Lopes da Silva 2005) (**Figura 4**), posteriormente ampliado con los sistemas 10-10 y 10-5 para los estudios de alta densidad de electrodos (Oostenveld 2001).

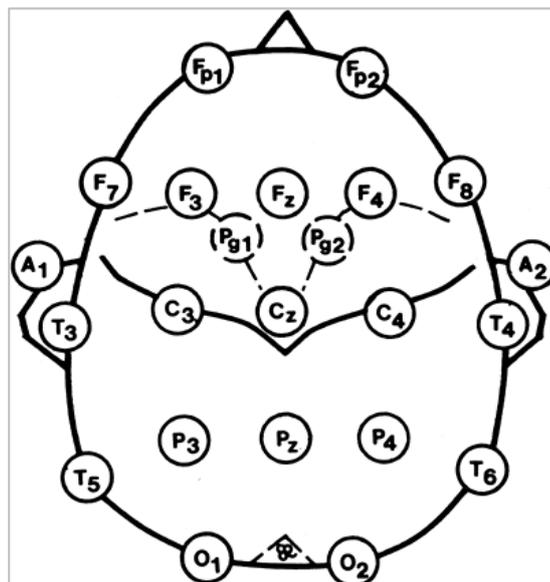


Figura 4. El Sistema Internacional 10-20 recomendado por la *International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN) determina la distancia de colocación entre los electrodos en forma porcentual (10 o 20%) en base a puntos de referencia anatómicos como el nasion y el inion.

Con estos electrodos se pueden hacer múltiples montajes con diferentes derivaciones (o pares de combinaciones), de tipo bipolar o referencial. Las fluctuaciones de voltaje o potencial eléctrico son amplificadas y pueden ser representadas –entre otros- en términos de:

- *Ritmos* sinusoidales, es decir, ondas caracterizadas por parámetros como amplitud que se expresa en términos de ‘*voltaje*’ (amplitud pico-pico de la onda en μV), frecuencia (en Hz) y fase (**Figura 5**). Estos parámetros constituyen la base de la interpretación del EEG convencional por inspección visual de aspectos electromorfológicos, cualitativos (**Figura 6**).

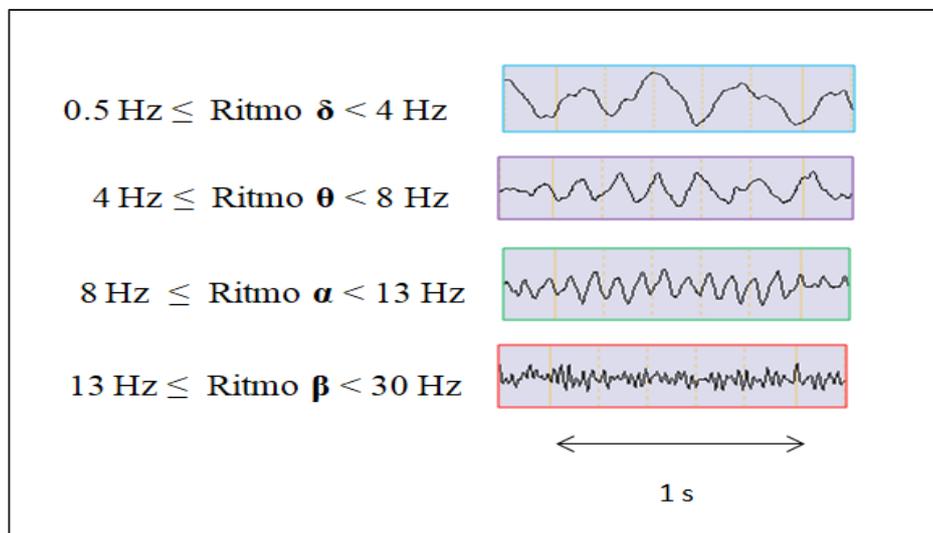


Figura 5. Ritmos de la actividad bioeléctrica cerebral en el electroencefalograma (EEG).

- *Análisis y densidad espectral*, que informa sobre la ‘*potencia*’ de la actividad cerebral (área bajo la curva de la onda, expresada en μV^2) para cada una de las frecuencias, basándose en la transformación matemática de Fourier. Esta transformada u otros algoritmos matemáticos pueden ser empleados en el tratamiento de señales biológicas como la actividad eléctrica cerebral y constituyen la base de la interpretación del EEG cuantitativo (QEEG). El QEEG es el procesamiento matemático del EEG

grabado digitalmente para resaltar componentes morfológicos específicos de las ondas, transformar el EEG digital en un formato o dominio que aclare la información relevante o asociar resultados numéricos con los datos del EEG para su posterior revisión o análisis (Nuwer 1999). También se puede representar mediante espectrogramas, curvas, mapas, etc. (**Figura 7**). En este ámbito, existen técnicas basadas en el dominio ‘tiempo’ como la amplitud integrada, la media cuadrática, la envolvente, el índice salva-supresión; en el dominio ‘frecuencia’ como la transformada rápida de Fourier (FFT), de tiempo reducido (STFT), la densidad espectral (DSA); en el dominio ‘tiempo-frecuencia’ como la transformada de ondículas; o bien técnicas no lineales como la entropía, entre otras.

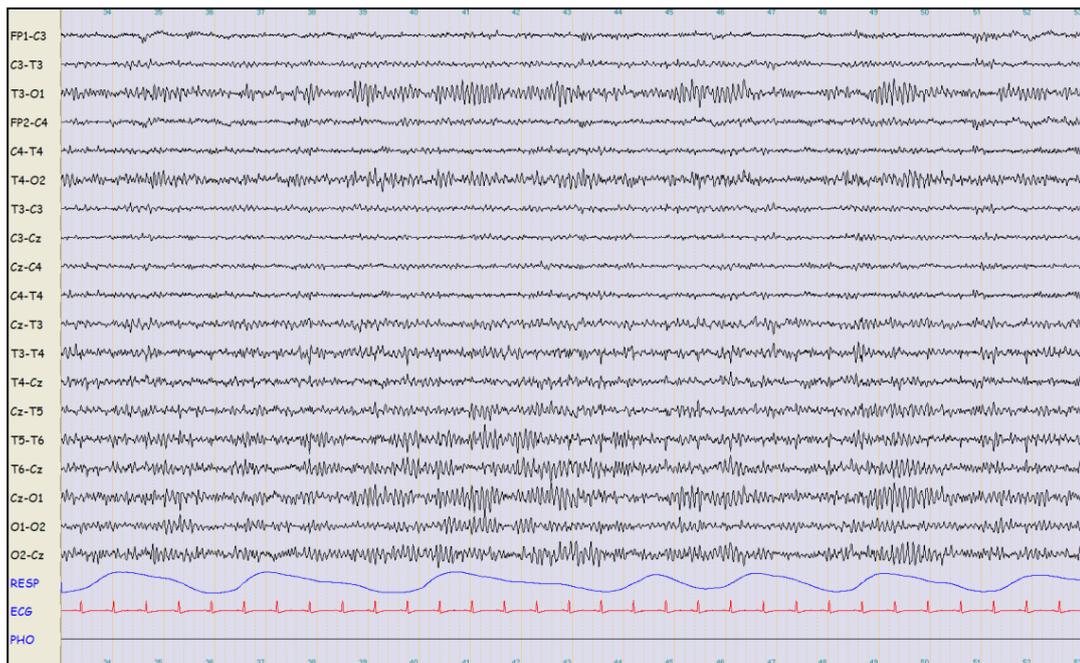


Figura 6. Electroencefalograma (EEG) convencional (de superficie) de un adulto. Actividad cerebral normal en vigilia. Ritmos alfa con predominio en regiones posteriores. Montaje bipolar. Selección de 20 s. de duración. Sensibilidad 10 μ V/mm. Filtros de paso alto (HPF) 0.5 Hz, de paso bajo (LPF) 70 Hz.

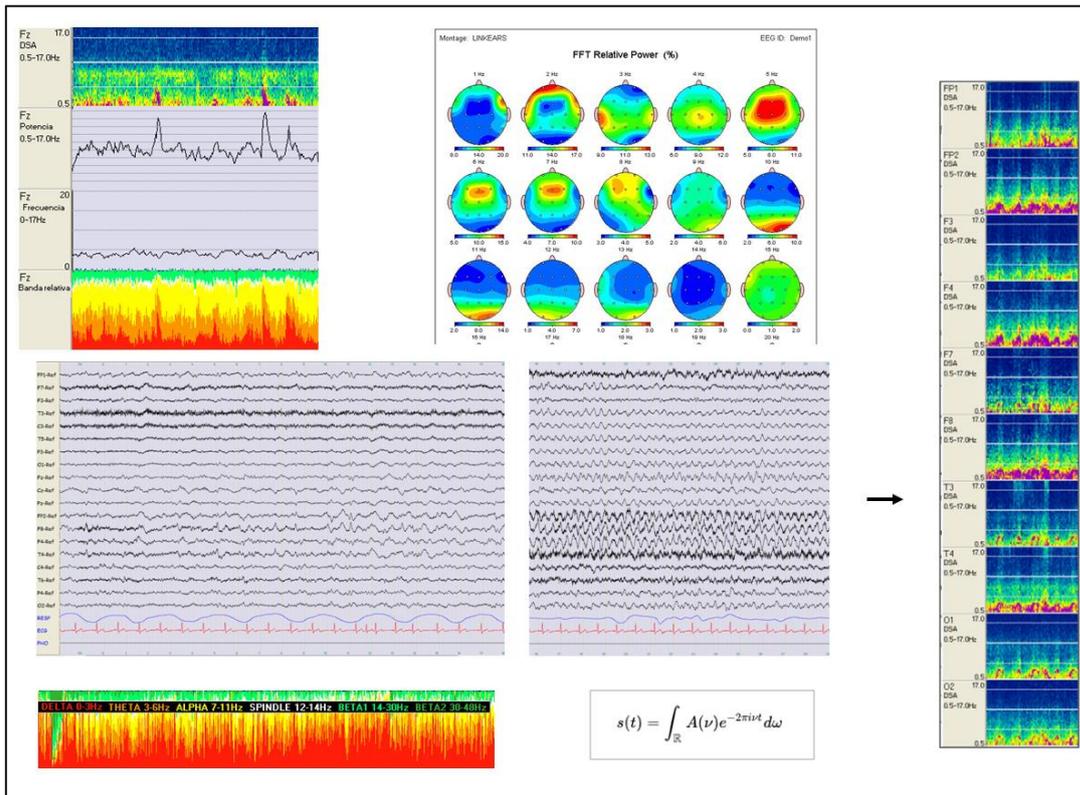


Figura 7. Ejemplo de electroencefalograma (EEG) convencional y cuantitativo (QEEG) con representación cartográfica mediante mapeo cerebral y densidad espectral. Estado epiléptico secundario a hematoma cerebral derecho. Selección de 20 s de registro EEG convencional intercrítico (izquierda) y crítico (centro). Durante los 23 min de registro (QEEG multicolor, a la derecha de la imagen) se identifican 5 crisis en regiones frontales derechas que se caracterizan por incremento en la potencia de la actividad cerebral (*density spectral array* DSA), que sigue un patrón reclutante ‘*evolving, wax and wane*’.

No obstante, el registro de la actividad bioeléctrica cerebral va mucho más allá de los ritmos descritos inicialmente por Berger, y que se registran habitualmente en la práctica clínica mediante EEG al emplear filtros de paso alto y bajo de 0.5 y 70 Hz, respectivamente (**Figura 8**). La presencia de oscilaciones de baja y ultrabajo frecuencia (más allá de los 0.5 Hz) y –por otra parte- de oscilaciones de alta frecuencia (HFO) (más allá de los 70 Hz) como las gamma (40-80 Hz) o las *ripple* (100-200 Hz) es objeto de interés creciente, tanto en áreas de investigación como en las de su aplicación en la práctica clínica. Su estudio ha contribuido al apogeo de otras técnicas, algunas de ellas invasivas como la electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria.

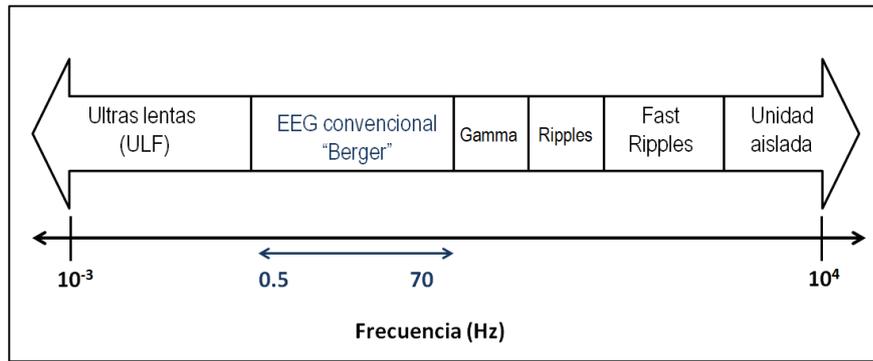


Figura 8. Rango de frecuencias de la actividad bioeléctrica cerebral en humanos. Imagen modificada de G.A. Worell(Worrell 2008).

La ECoG es una técnica de electroencefalografía invasiva, que consiste en el registro de la actividad eléctrica de la corteza cerebral mediante electrodos colocados directamente sobre la superficie del cerebro (Worrell 2008). La aplicación actual de la ECoG recoge la herencia de los estudios EEG de Penfield y Jasper (Penfield and Jasper 1954), (Jasper and Andrews 1938). La indicación principal de la ECoG en la mayoría de los centros hospitalarios es la cirugía en pacientes epilépticos, así como la estimulación y mapeo cerebral para localizar las áreas elocuentes del córtex. La ECoG, por una parte, permite identificar áreas epileptógenas mediante el registro de HFO. Por otra, amplía sus indicaciones al contribuir también al registro de las oscilaciones lentas que caracterizan a las CSD, objeto de parte de esta tesis doctoral.

Fenómenos de despolarización propagada (SD)

Concepto y reseña histórica. Desde A. Leao al siglo XXI

El fenómeno denominado ‘despolarización propagada’ o ‘*spreading depolarization*’ (SD) forma parte de los procesos fisiopatológicos bioeléctricos que contribuyen al daño cerebral tras una lesión. Se ha demostrado su presencia no sólo en el TCE y el ictus isquémico, sino también en la migraña con aura, la HSA e intraparenquimatosa (HIC) (Lauritzen 2011).

Este fenómeno fue descrito inicialmente por A. Leao en 1944 (Leao 1944) como ‘*depresión propagada cortical*’ o ‘*cortical spreading depression*’ (CSD) al intentar inducir crisis epilépticas mediante estimulación eléctrica en el córtex frontal de conejos, tras un intervalo de tiempo variable (10-20 s) que dependía de la intensidad y duración del estímulo (**Figura 9**).

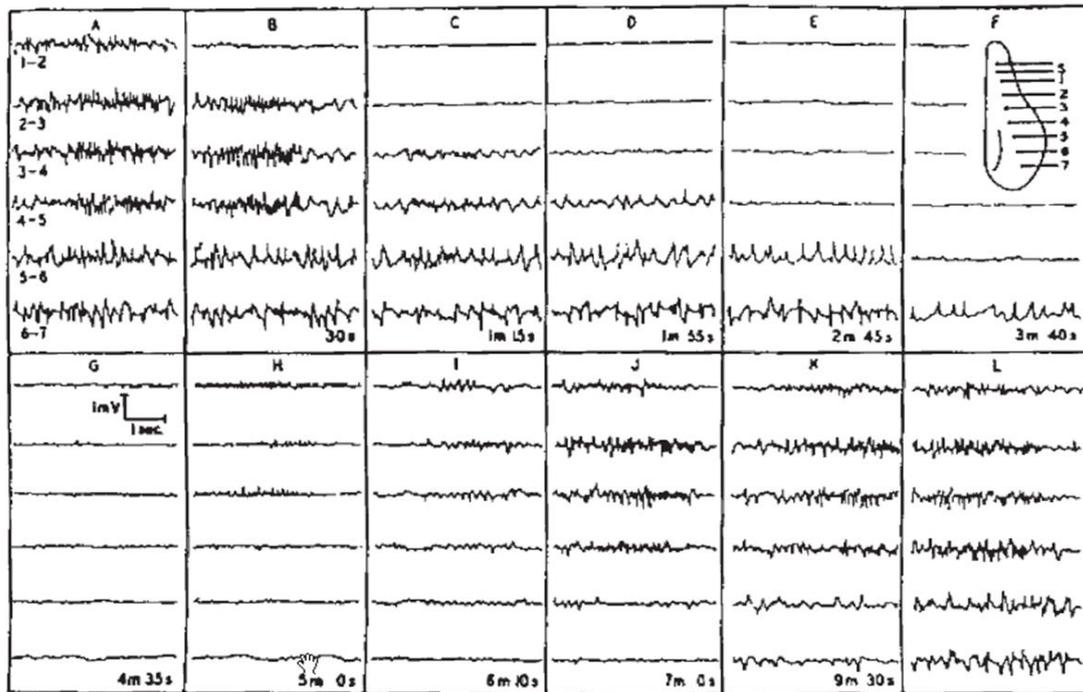


Figura 9. Ilustración original de A. Leao (1944). Los trazados muestran la electrocorticografía (ECoG) en la superficie del cerebro de conejo. En la parte inferior derecha de cada panel consta el tiempo transcurrido desde la estimulación. En el panel F de la figura (última columna de la derecha) consta la colocación de los electrodos. En el panel A (primera columna de la izquierda) constan las derivaciones bipolares encadenadas de los electrodos 1 a 7.

El fenómeno de CSD consistía en una depresión (disminución de amplitud) de la actividad cortical espontánea o ‘*spreading depression activity*’ (SDA) que podía provocarse por la estimulación eléctrica y/o mecánica, llegando a su cénit en un tiempo variable entre 20 segundos y 1 minuto, y que se propagaba a regiones adyacentes en todas las direcciones desde el lugar de la estimulación, alcanzando lenta y progresivamente regiones distantes a una velocidad de 1-5 mm/min. Tras la propagación de una de estas “oleadas de depresión” la actividad espontánea volvía

progresivamente a la situación basal. De esta manera, la recuperación de la actividad cerebral espontánea en las regiones más cercanas al lugar de la estimulación podía tener lugar en el mismo instante en el que otras regiones más distantes eran alcanzadas por la onda de depresión o estaban todavía deprimidas por una despolarización previa.

Leão describió que la mayor parte de estos fenómenos correspondían a ondas electronegativas que provocaban ‘*cambios lentos de potencial eléctrico*’ o ‘*slow potential changes*’ (SPC) (Leão 1944), (Leao 1947). Actualmente la adquisición poligráfica multicanal en la monitorización ECoG permite identificar tanto el SPC como la SDA (Fabricius 2006), (Dreier 2006) (**Figura 10**).

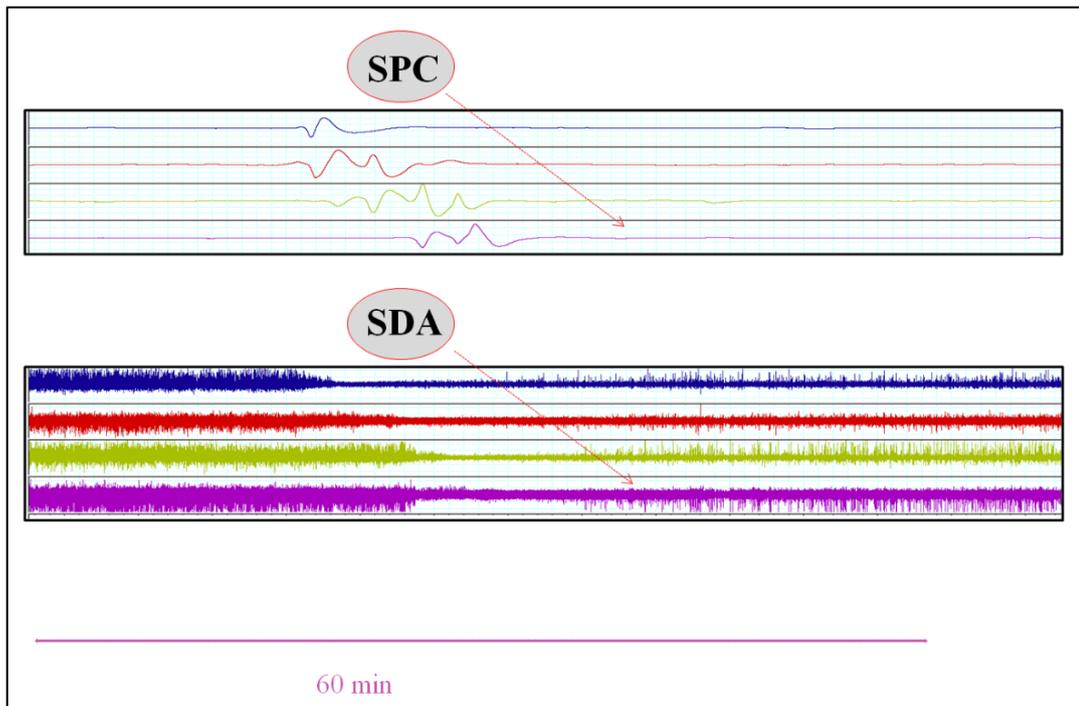


Figura 10. Ejemplo en un registro de electrocorticografía (ECoG) de los fenómenos de “*slow potential change*” (SPC) y “*spreading depression activity*” (SDA) que caracterizan a las “*cortical spreading depression*” (CSD) descritas por Leao. Propagación del SPC asociado a la correspondiente SDA.

Tras el descubrimiento inesperado de las CSD por Leao en 1944 durante las investigaciones de su tesis en la universidad de Harvard se ha incrementado el interés por la presencia de estos fenómenos después de una lesión cerebral aguda, especialmente desde la década de 1970 (Van Harreveld 1970), (Shibata 1972). En la década de 1990 se demostró en animales que estos *tsunamis* cerebrales causan la muerte progresiva del tejido cerebral y la expansión de las lesiones (Back 1996), (Takano 1996). En 2002, Anthony Strong y sus colegas proporcionaron la primera evidencia de que las despolarizaciones se extienden en el cerebro humano después de una lesión traumática o hemorragia intracerebral (Strong 2002). Al año siguiente, un grupo de investigadores interesados se reunió en Copenhague (Dinamarca), para discutir formas de avanzar en estos hallazgos e investigar más a fondo sus implicaciones, constituyendo el nacimiento oficial del grupo COSBID. El grupo COSBID (Cooperative Study on Brain Injury Depolarisations, www.cosbid.org), emprendió una labor con el objetivo principal de recoger datos básicos en cuatro patologías: ICM, TCE, HSA y HIC (Lauritzen 2011). Este grupo, se reúne al menos una vez al año, y sigue trabajando para elaborar protocolos clínicos consensuados, mejorar los métodos de monitorización y desarrollar técnicas de análisis (Hartings 2017), (Dreier 2017).

Fisiopatología de las SD

El mecanismo fisiopatológico exacto de las SD se desconoce todavía. La hipótesis más aceptada señala la posible liberación y difusión principalmente de potasio y glutamato al espacio intersticial. La propagación de la despolarización masiva de las neuronas y astrocitos al paso de la onda constituye la base del fenómeno.

La SD genera cambios importantes en la perfusión cerebral. Actúa como potente estímulo generando un incremento del rFSC durante aproximadamente 2 min, fase denominada ‘hiperemia propagada’ (*‘spreading hyperemia’*) con la finalidad de satisfacer la mayor demanda de energía y eliminar metabolitos del espacio extracelular. La onda de SD se sigue de una hipoperfusión moderada prolongada (aproximadamente de 2 h) denominada ‘oligemia propagada o extendida’ (*‘spreading oligemia’*) (Lauritzen 1994), (Somjen 2001), (Hartings 2003). Bajo

situaciones patológicas de hipoperfusión estas ondas despolarizantes pueden hacer que fracase la respuesta hemodinámica adaptativa normal, conducir a estrés oxidativo, agravamiento del estado hipóxico y muerte neuronal debido a vasoconstricción arterial intensa causada por una ‘*respuesta hemodinámica inversa*’, fenómeno denominado ‘*isquemia extendida*’ (*spreading ischemia*) (Dreier 2009), (Dreier 2011), (Dreier 2013). Existen trabajos que demuestran que las despolarizaciones propagadas en zonas de penumbra tras un infarto exacerban la hipoxia (Hartings 2006), (Back 1994), la acidosis celular y provocan expansión del core (Back 1994), (Hartings 2003), (Gyngell 1995), (Takano 2007). El significado fisiopatológico de estas ondas le ha merecido el calificativo por algunos autores de ‘*killer waves*’ (Iadecola 2009).

Además de las alteraciones en la vascularización se producen alteraciones iónicas como el incremento de $[K^+]$ extracelular (Østergaard 2015), (Ullah 2015), (Lauritzen and Strong 2017), (Reiffurth 2019), o bien alteraciones en la expresión génica, estimulando la expresión de factores del crecimiento y de neurotransmisores excitadores como el glutamato (Lauritzen 2011), (Pinczolits 2017), (Zhou 2013), (Enger 2015) y de mediadores de respuesta inflamatoria, particularmente de metaloproteasas (MMP-2 y MMP-9) (Vilalta 2010), (Gursoy-Ozdemir 2004).

Las SD aumentan la excitabilidad neuronal y facilitan la sincronización de descargas neuronales en presencia de desinhibición parcial de los tejidos neuronales lesionados por isquemia cerebral, entre otros procesos neurológicos (Eickhoff 2014). La concurrencia de crisis y SD fue descrita por primera vez en humanos por M. Fabricius (Fabricius 2008). Algunos autores han apuntado la asociación de los fenómenos eléctricos de SD con crisis epilépticas durante la fase aguda del ictus y/o el TCE (Fabricius 2008), y también han relacionado la presencia precoz de fenómenos de SD con un mayor riesgo de crisis epilépticas tardías (Dreier 2012).

Terminología y taxonomía de los fenómenos de despolarización propagada

En la literatura se han empleado infinidad de términos para designar estos fenómenos eléctricos y existe todavía una cierta confusión en la taxonomía.

Tradicionalmente había coincidencia en distinguir entre dos fenómenos: la CSD clásica y CSD-like, también denominada despolarización ‘peri-infártica’ o ‘*peri-infarct depolarization*’ (PID) (**Tabla 2**).

- La CSD clásica, también llamada CSD *normóxica* se induce experimentalmente en el encéfalo no lesionado aplicando estímulos mecánicos, eléctricos o químicos y no provoca muerte celular. Incluso se postuló que pudiera tener cierto efecto neuroprotector (Viggiano 2016), aspecto hoy en día muy cuestionado.
- La CSD-like tiene unas características similares a la CSD clásica pero se inicia de forma espontánea en las áreas de penumbra isquémica (Fabricius 2006), por lo que también se ha denominado CSD *hipóxica*, dado que se producen en situaciones de hipoxia (Somjen 2001), o bien ‘*peri-infártica*’ (PID) porque se detecta en las zonas circundantes a focos isquémicos (Fabricius 2006), (Hartings 2003). Bajo situaciones patológicas de hipoperfusión estas ondas despolarizantes pueden ocasionar verdaderos “*tsunamis*” (Hartings 2017) que incrementan el consumo metabólico, agravan el estado hipóxico y conducen a la muerte neuronal (Hartings 2017), (Nakamura 2010), (Takano 2007).

Actualmente se emplea el término genérico de ‘despolarización propagada’ o ‘*spreading depolarization*’ (SD) para designar aquellas ondas de despolarización masiva de las células neuronales que se propagan lentamente a una velocidad de 1.7-9.2 mm/min por la sustancia gris cerebral (Somjen 2001), (Dohmen 2008), (Dreier 2011), (Lauritzen 2011). Dado que existen diferentes patrones de actividad eléctrica relacionados con la SD, actualmente se aconseja emplear el término neutro de ‘despolarización propagada’ enfatizando las diferencias neurobiológicas que subyacen a la depresión y a la despolarización: la depresión de la actividad puede ir asociada a despolarización neuronal (*spreading depression*) o a hiperpolarización neuronal (*nonspreading depression*). Aunque los términos depresión y despolarización pueden ser intercambiables en muchos casos, la distinción es necesaria porque pueden tener implicaciones clínicas diferentes. La SD puede ocurrir sin depresión propagada, pero no a la inversa (Dreier 2011).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de los episodios de despolarización propagada cortical (CSD) según M. Fabricius (Fabricius 2006).

CSD: Criterios diagnósticos			
	ECoG	SPC	Comentario
Depresiones ECoG sincronas	Caída simultanea de la potencia ECoG- disminución de $\geq 50\%$ de la amplitud en ≥ 2 canales	No se acompañan de SPC	Debe distinguirse de la pérdida brusca de amplitud debido a artefactos de movimiento
Definición general de CSD	Depresiones: caída de la potencia ECoG- disminución del 50%, progresivamente en 30-60 s	Cambio bifásico o trifásico en el potencial, de 0.1–4 mV de amplitud y de 2–5 min de duración	Las depresiones pueden desarrollarse en dos tiempos separados por varios minutos
CSD, de recuperación rápida	Depresiones que duran 2-10 min en al menos 1 canal	SPC estereotipado y propagado en el mismo canal y canales adyacentes.	Tiempo de recuperación normal en comparación con las DPC en el cerebro intacto de roedor
CSD, de recuperación lenta	Depresiones que duran >10 min en el canal de recuperación más precoz	Latencia de propagación entre canales de 0.5-25 min	La recuperación prolongada sugiere un fallo energético temprano o parcial
PID	Ausencia de señal ECoG en ninguno de los canales en los que aparece un SPC propagado	SPC estereotipados y propagados en al menos dos canales. Latencia de propagación entre canales de 0.5-25 min	La aparición de SPC repetidos en tejidos eléctricamente silenciosos sugiere fallo energético severo pero incompleto

ECoG = electrocorticografía, SPC = "slow potential change"; CSD= "cortical spreading depression", PID= "peri-infarct depolarization"

Con el desarrollo de nuevos avances en las investigaciones sobre las SD ha surgido la necesidad de unificar criterios para solventar confusión en la taxonomía. El grupo COSBID publicó un glosario de términos en 2017 (Dreier 2017), en base a lo que podemos efectuar una distinción electromorfológica de las SD en los registros electrocorticográficos entre:

- CSD propiamente dichas, en las que el SPC de la SD se asocia a una depresión de la actividad (SDA) en tejido eléctricamente activo,

- CSD isoelectricas o *isoelectric depolarizations* (ISD), que son aquellas en las que el SPC tienen lugar sobre tejido prácticamente inactivo, por lo que no se identifica esta depresión.

Esta diferenciación es importante porque condiciona el pronóstico funcional.

No es infrecuente que las SD aparezcan en racimos (Sakowitz 2013), (Bosche 2010) a intervalos regulares de forma circular alrededor de las lesiones isquémicas (Nakamura 2010). Por consenso, se ha definido un *cluster* de SD como la aparición de al menos tres SD en tres o menos horas consecutivas de registro (Dreier 2017). Los fenómenos de SD habitualmente son estereotipados y pueden sucederse de forma que morfológicamente son superponibles en episodios consecutivos. Ello facilita su identificación especialmente en los registros contaminados por artefactos. En ocasiones se producen fenómenos de colisión al coincidir la llegada de 2 oleadas de despolarización a un mismo electrodo (**Figura 11**).

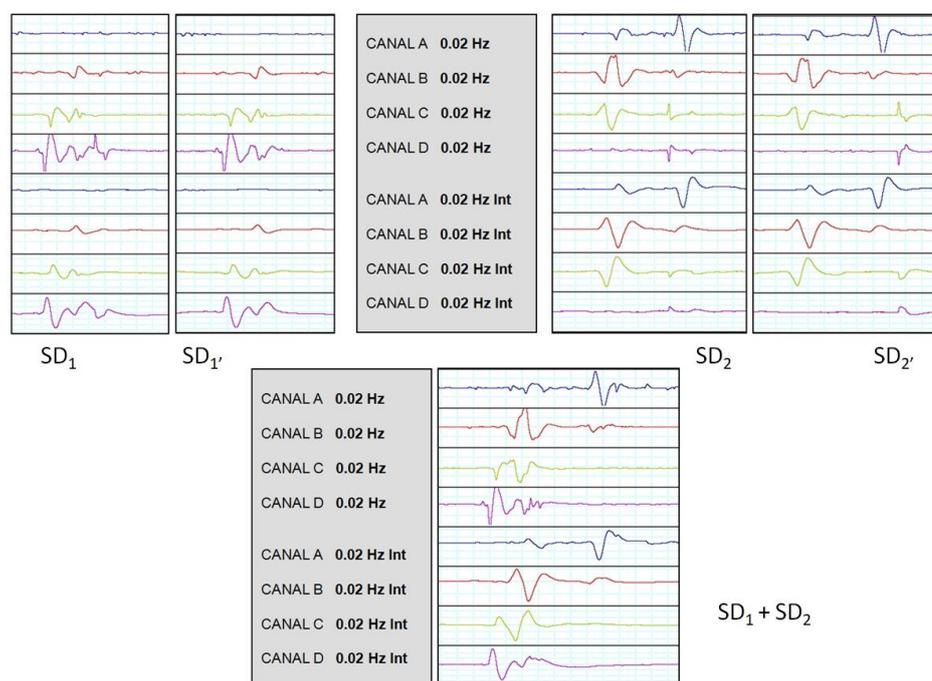


Figura 11. Ejemplo electrocorticográfico (ECoG) de sucesión de episodios de despolarización propagada (SD) estereotipados. En la parte superior de la imagen: cambios lentos de potencial (SPC) correspondientes a SD₁ y SD_{1'}, superponibles morfológicamente; y, del mismo modo SD₂ y SD_{2'}. En la parte inferior de la imagen: colisión de SD₁ y SD₂.

También se ha descrito la concurrencia de crisis y SD (Fabricius 2008), (Dreier 2012). Algunos autores han definido el término ‘*convulsión propagada*’ o ‘*spreading convulsion*’ como un fenómeno híbrido en el que se combinan anomalías epileptiformes y SD (Dreier 2017).

Análisis de los fenómenos de despolarización propagada

Las recomendaciones del grupo de expertos COSBID para la evaluación de las SD incluye 2 etapas: a) una de adquisición, ‘online’, de monitorización multimodal “a pie de cama” (**Figura 12**) y b) otra, ‘offline’, de post-procesamiento mediante QEEG, centrado prácticamente de forma monográfica en la señal ECoG, tratándola mediante 4 funciones matemáticas diferentes, que se muestran en forma poligráfica en la misma pantalla. La identificación de los episodios de SD, lentos por naturaleza, obliga a comprimir el barrido (**Figura 13**). Si el aparato de registro permite un número limitado de canales o bien la señal ECoG no es óptima en todos ellos, se seleccionan siempre los de mejor calidad.

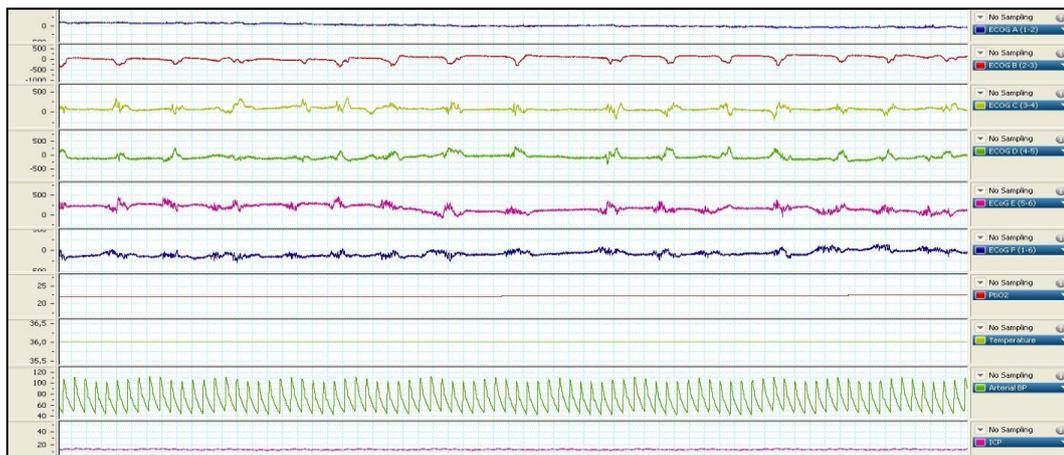


Figura 12. Ejemplo de una de las pantallas del registro ‘online’ (1 min) de monitorización multimodal. Los 6 canales superiores corresponden a señal de electrocorticografía (ECoG) empleando los filtros habituales en electroencefalografía (EEG) (0.5-70 Hz), que muestra un marcada atenuación en el canal A y patrón paroxismo-supresión en los canales B, C, D, E y F. A continuación, se muestran la presión parcial de oxígeno en el espacio extracelular cerebral (PtiO₂), la temperatura, la presión arterial media (PAM) y la presión intraneal (PIC).

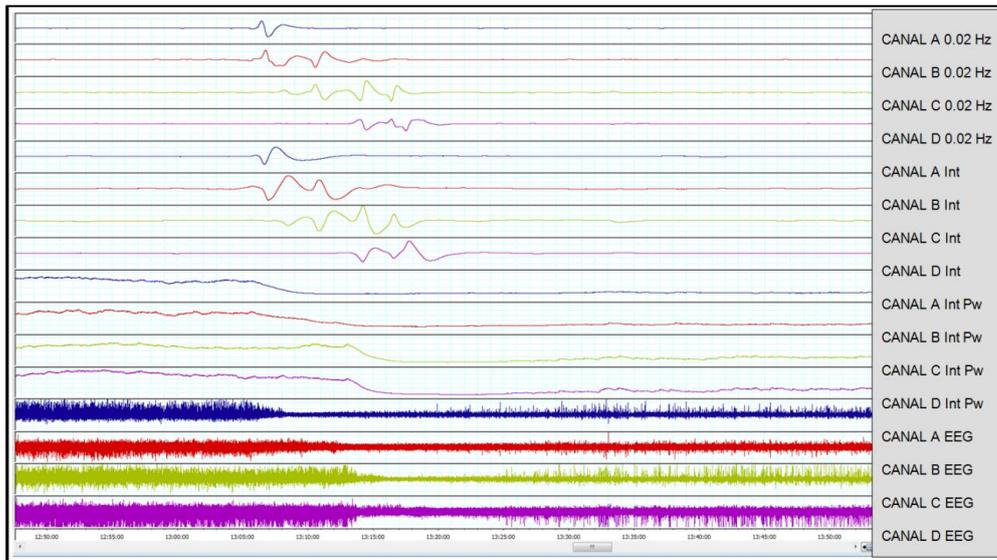


Figura 13. Ejemplo de una de las pantallas del registro ‘offline’ (60 min). Registro poligráfico de electrocortografía (ECoG) con 4 series de 4 derivaciones. Canales superiores 1 a 4: Señal cruda (0.02 Hz) que muestra el cambio lento de potencial (SPC) correspondiente a una despolarización propagada cortical (CSD) del canal A al D. Canales 5 a 8: integral de la misma señal. Canales 9 a 12: función integral de la potencia de la actividad cerebral. Canales 13 a 16: Señal electrocorticográfica (ECoG) empleando filtros de 0.5 y 70 Hz, propios de electroencefalografía convencional (EEG).

De este modo, el post-procesamiento de la señal ECoG consiste en la visualización poligráfica y análisis de las mismas derivaciones (A,B,C,D en la **figura 13**) en el mismo intervalo de tiempo, mostrándose en 4 series: 1) la **primera serie** corresponde a la señal cruda (0.02 Hz); 2) la **segunda**, intensifica la primera presentando la integral de la señal y ambas permiten identificar el SPC que caracteriza a las CSD, visualizar el sentido de la propagación y calcular la velocidad de un electrodo a otro; 3) la **tercera** corresponde a la integral de la potencia (obtenida empleando QEEG) de la actividad ECoG de alta frecuencia (ECoG-EEG, 0.5-70 Hz) y permite calcular con mayor precisión la caída y duración de la depresión de la actividad cerebral (SDA) (**Figura 14**); 4) la **cuarta serie** corresponde a la señal ECoG filtrada como el EEG ‘de Berger’ (ECoG-EEG, 0.5-70 Hz), que demuestra también la depresión y – modificando el barrido, es decir, la duración de cada época- permite evaluar las características del patrón de la actividad bioeléctrica cerebral (incluidas las crisis, si fuera el caso).

La identificación y análisis de las SD permite calcular la duración de la depresión canal por canal, obteniendo así el tiempo mínimo (SD-D min) y máximo (SD-D max) de duración de la depresión para cada episodio de SD (**Figura 15**).

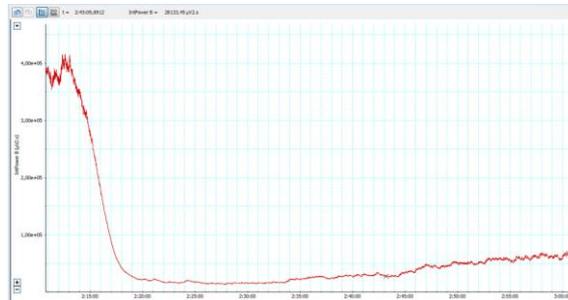


Figura 14. Ejemplo ampliado y en detalle de la caída exponencial de la potencia de la actividad cerebral en uno de los canales de la 3ª serie.

Comment	Date	Time	Duration s	TDDMIN	TDDMAX
				25573	108901
CSD	06/03/2010	05:13:23	600	286	874
DurA	06/03/2010	05:13:24	873,92		
DurB	06/03/2010	05:21:31	651,96		
DurC	06/03/2010	05:28:18	459,76		
DurD	06/03/2010	05:31:10	285,74		
CSD	06/03/2010	07:09:48	225	218	318
DurD	06/03/2010	07:09:36	318,07		
DurC	06/03/2010	07:10:00	217,87		
DurB	06/03/2010	07:12:48	0		
DurA	06/03/2010	07:12:48	0		
CSD	06/03/2010	07:28:23	500	483	917
DurA	06/03/2010	07:28:31	917,05		
DurB	06/03/2010	07:37:21	482,79		
DurC	06/03/2010	07:40:06	665,3		
DurD	06/03/2010	07:43:19	782,54		
CSD	06/03/2010	08:25:03	450	263	828
DurA	06/03/2010	08:25:43	789,645		
DurB	06/03/2010	08:32:36	787,225		
DurC	06/03/2010	08:36:30	828,485		
DurD	06/03/2010	08:46:44	262,595		
Burst Suppression	06/03/2010	09:02:43	80,15		
CSD	06/03/2010	09:38:53	870	758	941
DurA	06/03/2010	09:39:02	938,015		
DurB	06/03/2010	09:49:14	757,86		
DurC	06/03/2010	09:51:37	940,605		
DurD	06/03/2010	09:58:02	923,36		
CSD	06/03/2010	11:05:33	640	484	1052
DurA	06/03/2010	11:07:36	902,19		
DurB	06/03/2010	11:12:15	686,875		
DurC	06/03/2010	11:16:54	1052,305		
DurD	06/03/2010	11:28:40	484,26		
Burst Suppression	06/03/2010	12:21:53	79,65		
CSD	06/03/2010	12:28:58	135	391	708
DurC	06/03/2010	12:29:04	708,285		
DurB	06/03/2010	12:32:05	471,225		
DurA	06/03/2010	12:32:05	471,225		
DurD	06/03/2010	12:37:15	391,265		

Figura 15. Detalle de una las páginas de la base de datos registrados en la electrocorticografía (ECoG). Ejemplo de cuantificación -derivación por derivación A, B, C y D- de un clúster de episodios de despolarización propagada cortical (CSD). Registro de cada una de las CSD y del patrón de la actividad cerebral subyacente (primera columna). Fecha (segunda columna). Hora (tercera columna). Duración en segundos de cada CSD en cada derivación (cuarta columna). Duración mínima de cada CSD (SD-D min) y la suma total de ellas (TDDMIN o TSD-D min) (quinta columna). Duración máxima de cada CSD (SD-D max) y la suma total de ellas (TDDMAX o TSD-D max) (columna de la derecha).

Las recomendaciones vigentes desde el año 2017 para el análisis y cuantificación de los fenómenos de SD (Dreier 2017) también incluyen otros conceptos: a) *‘Duración total diaria de la depresión’* o *‘Total SD-induced depression durations per recording days’* (TDDD) correspondiente a la suma (durante un período de 24 h) de las duraciones más largas de depresión (SDA) de cada una de las CSD (TSD-D max), es decir, de las duraciones calculadas en la derivación que tarda más en recuperarse de cada CSD. Esta variable se define como el valor normalizado al tiempo total de grabación efectiva en 24 horas; b) *‘Valor pico de la duración total diaria de la depresión’* o *‘Peak total SD-induced depression duration’* (PTDDD) que corresponde a la duración más larga durante el transcurso del total de días de monitorización del paciente.

Craniectomía descompresiva

La craniectomía descompresiva (CD) es un procedimiento quirúrgico que implica la extracción de una gran parte del cráneo y la apertura de la duramadre subyacente. En los TCE graves, se emplea como terapia de segundo nivel en el tratamiento de la hipertensión intracraneal cuando las primeras líneas de tratamiento han fracasado (evacuación de líquido cefalorraquídeo, hiperventilación y administración de solución hiperosmolar) (Chi 2011), (Kolias 2016). La craniectomía descompresiva (CD) es una técnica quirúrgica destinada a incrementar el volumen de la cavidad craneal, permitiendo que el cerebro edematoso se expanda y evite la compresión del tronco encéfalo, disminuyendo la PIC, e incrementando el FSC y la oxigenación tisular (Vahedi 2007a). En el momento actual existe ya evidencia de clase I sobre el beneficio de la CD en los TCE graves con hipertensión intracraneal refractaria (Hutchinson 2019).

El tratamiento del ICM requiere un abordaje específico, que incluye también la CD. En estos pacientes la CD ha demostrado reducir la mortalidad y mejorar el resultado funcional si se realiza dentro de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas (Kasner 2001), (Vahedi 2007a) e incluso puede reducir el riesgo de epilepsia (Santamarina 2015), (Hutchinson 2017). Estudios randomizados (DESTINY, DECIMAL Y HAMLET) sobre el tratamiento quirúrgico mediante CD

en pacientes con un infarto hemisférico han demostrado, con un nivel de evidencia clase I, que disminuye la mortalidad e incluso mejora el pronóstico funcional de estos enfermos (Kasner 2001).

Tipos y técnicas quirúrgicas

La CD primaria consiste en extraer una gran parte del cráneo (colgajo óseo) tras la evacuación de un hematoma intracraneal (masa) en la fase precoz de la lesión cerebral traumática. La CD secundaria forma parte de los protocolos terapéuticos escalonados que tienen como objetivo controlar la PIC elevada y garantizar una PPC adecuada. La CD secundaria puede ser bifrontal o fronto-temporo-parieto-occipital (hemicraniectomía) (Ragel 2010) (**Figura 16**). La selección de una u otra técnica depende de la lesión cerebral subyacente y de la existencia o no de una desviación de la línea media:

- CD Bifrontal. Se utiliza principalmente en pacientes con lesiones axonales difusas tipo III de la clasificación de Marshall y/o lesiones focales de los polos frontales (Marshall VI uni- o bilateral). Estos pacientes presentan una línea media centrada. Para practicar la CD bifrontal se efectúa una incisión bicoronal, con resección de ambos huesos frontales. En esta técnica es importante abrir la duramadre e incluir la sección de la hoz del cerebro para facilitar un módulo de expansión anterior del cerebro y reducir el compromiso isquémico en territorio de las arterias cerebrales anteriores.
- Hemicraniectomía. Se suele emplear en las lesiones axonales difusas tipo IV de la clasificación de Marshall, en las que existe una afectación mucho más importante de uno de los 2 hemisferios cerebrales que condiciona una desviación contralateral de la línea media (habitualmente > 5 mm) y/o en lesiones focales unilaterales. Es recomendable que el tamaño de la descompresión sea como como mínimo de 14 cm (diámetro anteroposterior) por 12 cm (límite superoinferior). Habitualmente se emplean 2 tipos de abordaje-incisión cutánea: 1) la incisión tipo L.G. Kempe modificada o incisión en barra en 'T', permitiendo una gran exposición de la fosa temporal; y, 2) la incisión tipo Question-Mark (signo de interrogación

invertido) o en ‘C’, más frecuentemente empleada, en la que el hemicráneo se expone desde la línea media hasta una región occipital posterior. Esta segunda incisión presenta un menor riesgo de isquemia del colgajo cutáneo y de dehiscencia, pero supone descompresión temporal más limitada. En ambos casos, la retirada del hueso craneal debe seguirse de la implantación de una amplia plastia de duramadre, que contribuya a la expansión cerebral y facilite la reimplantación del hueso craneal en un segundo tiempo. La reimplantación del colgajo óseo se realiza tan pronto como sea posible tras la resolución del edema cerebral (normalmente semanas después de la craniectomía). La calota craneal suele criopreservarse. Sin embargo, cuando el injerto óseo autólogo no puede utilizarse para realizar la craneoplastia se recurre a materiales sintéticos, habitualmente customizados al cráneo del enfermo.

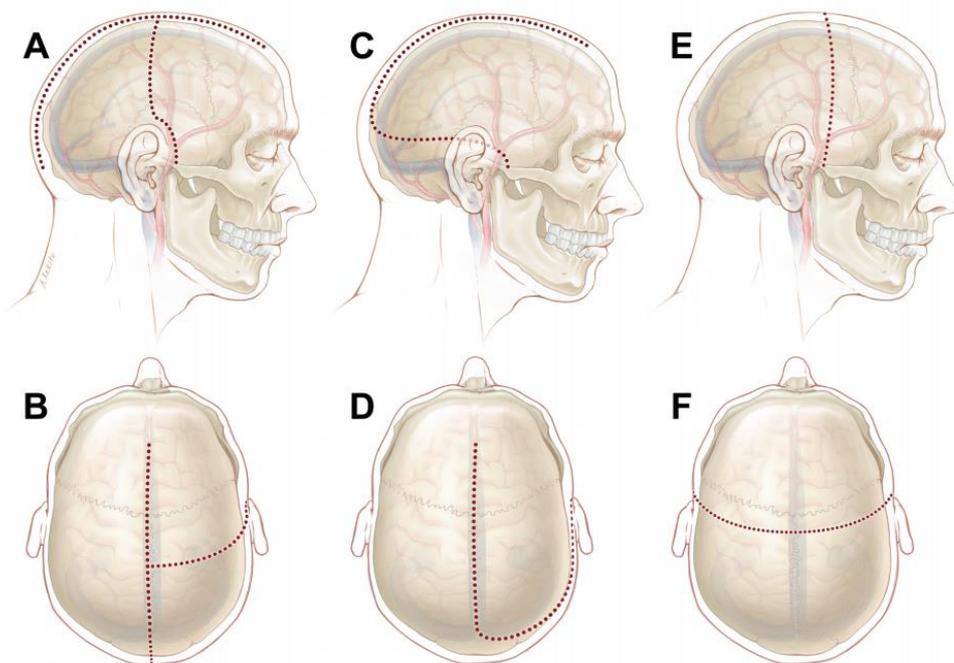


Figura 16. Craniectomía. Ilustración de BT Ragel et al. Incisión de Ludwig G Kempe en barra de ‘T’ (A y B). Incisión fronto-temporo-parietal question mark (C y D). Incisión bicoronal (E y F).

Al margen de la medida terapéutica que supone la CD, ésta permite completar la neuromonitorización multimodal con ECoG mediante la colocación de una tira de

electrodos sobre las regiones de penumbra isquémica o traumática, para estudiar los fenómenos eléctricos que ocurren en estas regiones.

Escalas de evaluación de discapacidad

Existe una necesidad creciente en evaluar el impacto que tiene el daño cerebral adquirido, tanto en términos de calidad de vida de los pacientes como socioeconómicos, particularmente del coste de los servicios sanitarios públicos. Las secuelas dependen de variables prelesionales, lesionales y de la calidad de rehabilitación aplicada. En esta línea cada vez son más utilizadas diversas escalas para evaluar la discapacidad en la práctica clínica y en investigación.

El índice de Barthel (Mahoney and Barthel 1965) se utilizó como uno de los primeros intentos de cuantificar la discapacidad en el ámbito de la rehabilitación física. Valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (**Tabla 3**). Sin embargo, la escala de Rankin modificada (mRS en inglés) se ha convertido en la herramienta más usada para evaluar los resultados clínicos en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares. Originalmente introducida por el Dr. J. Rankin en 1957, fue posteriormente modificada a la versión actualmente aceptada por el profesor C. Warlow. La versión modificada difiere de la escala original principalmente en la adición de grado 0, indicando una ausencia de síntomas (van Swieten 1988) (**Tabla 4**).

100	Totalmente independiente
91-99	Discapacidad leve
61-90	Discapacidad moderada
21-60	Discapacidad severa
0-20	Dependencia total

Tabla 4. Escala de Rankin modificada (mRS)

6	Muerte
5	Discapacidad severa
4	Disc. Moderada-severa
3	Discapacidad moderada
2	Discapacidad leve
1	Discapacidad insignificante
0	Asintomático

Los cambios más importantes tras una lesión se producen durante los primeros 6 meses. En este período las escalas más utilizadas son la de *Glasgow Outcome Score* (GOS) y esta misma escala extendida (GOS-E) (Wilson 1998). Ambas describen la gravedad de las secuelas y cuantifican objetivamente su evolución. Permiten valorar la eficacia de los programas neurorrehabilitadores y son válidas para el seguimiento de las situaciones de grave incapacidad, el estado vegetativo y el estado de mínima consciencia (**Tabla 5**).

Tabla 5. Escala ampliada GOS (Glasgow Outcome Score-Extended, GOS-E)

8	Buena recuperación sin déficit
7	Buena recuperación con déficit leve
6	Discapacidad moderada (integración parcial laboral y social)
5	Discapacidad moderada (incapacidad para la integración laboral y social)
4	Discapacidad severa (dependencia parcial para las actividades de la vida diaria, ABVD)
3	Discapacidad severa (dependencia completa para las ABVD)
2	Estado vegetativo
1	Muerte

Epilepsia sintomática

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes, que se caracteriza por la predisposición duradera a presentar crisis epilépticas. Se estima que afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, según la OMS (WHO). Según el estudio EPIBERIA de la Sociedad Española de Neurología (Serrano-Castro 2015) la prevalencia de epilepsia en España en individuos mayores de 18 años se cifra en 18 casos / 1.000 habitantes, y la de epilepsia activa (presencia de crisis en los últimos 3 años) en 5.79 casos / 1.000 habitantes.

El término de ‘epilepsia sintomática’ hace referencia al conjunto de síndromes epilépticos focales o generalizados en los que es posible encontrar una lesión orgánica cerebral. El accidente cerebrovascular es el factor etiológico más importante para el desarrollo de epilepsia sintomática (30 %). Las crisis epilépticas sintomáticas atribuibles a una lesión cerebral se han clasificado según el tiempo de aparición en:

1. Crisis ‘precoces o tempranas’, las que debutan en la primera semana. Se denominan ‘inmediatas’ si ocurren en las primeras 24 horas.
2. Crisis ‘tardías o remotas’, las que aparecen a partir de la primera semana (con un 95 % de incidencia en los 3 primeros años) (Majkowskij 1991).

Esta diferenciación probablemente sea útil porque responde también a diversos mecanismos fisiopatológicos, factores desencadenantes, la edad, tipo de crisis, entre otros. Dado que la epilepsia es una enfermedad crónica, y como tal implica recurrencia, actualmente se emplean los términos de ‘epilepsia postraumática’ y ‘epilepsia vascular’ para las crisis de aparición tardía y recurrente.

Epilepsia vascular

La epilepsia vascular representa entre el 2 % al 15 % de las epilepsias (Bladin 2000). Sin embargo, la prevalencia aumenta claramente con la edad y alcanza aproximadamente el 50 % en personas mayores de 60 años (Brodie 2009). Se han

descrito diversos factores con valor predictivo de crisis epilépticas precoces tras un ictus: 1) la presencia de una lesión cortical; 2) la extensión de la lesión; y 3) la transformación hemorrágica (Lamy 2003). En cualquier caso, la aparición de crisis tempranas parece estar relacionada con un peor resultado funcional a largo plazo (Bladin 2000), (Lamy 2003).

En relación a los indicadores de crisis de inicio tardío después del ictus, que se conocen como epilepsia vascular, la mayoría de las publicaciones asocian con un riesgo elevado: 1) la presencia de un accidente cerebrovascular no lacunar; 2) la extensión de la lesión residual (Lamy 2003); 3) el compromiso cortical (Lancman 1993); 4) la presencia de transformación hemorrágica; y 5) la etiología cardioembólica (Lamy 2008). Por lo tanto, la aparición tardía de las crisis también podría estar vinculada a la gravedad del ictus y ser la expresión de un mayor deterioro neurológico (Lamy 2008).

En pacientes con ICM la presencia de una lesión cortical considerable, asociada a la práctica de una CD, los sitúa en mayor riesgo de epilepsia. Según los estudios de Creutzfeldt et al. (Creutzfeldt 2014) los pacientes con ICM sometidos a CD tienen un alto riesgo de desarrollar crisis epilépticas, particularmente después de la craneoplastia, elevando su incidencia según las series entre el 45 % (Creutzfeldt 2014), (Santamarina 2015) y el 61 % (Brondani 2017).

Epilepsia postraumática

La epilepsia postraumática constituye una de las complicaciones tardías más comunes y graves de los TCE, siendo el 2 % de las causas de epilepsia en los estudios poblacionales (Sander 1990). La gran disparidad en la incidencia de epilepsia en estos pacientes (0,1-75 %) se debe a la variabilidad entre los tipos de lesiones cerebrales que pueden presentarse después de un TCE, a la aparición de crisis precoces y/o tardías, y a los distintos tiempos de seguimiento (Dalmady-Israel and Zasler 1993).

En los TCE graves y moderados el riesgo de desarrollar epilepsia es 2.6 veces mayor que en los leves (Jennet 1995). En los pacientes con TCE graves la

incidencia es del 15-20%. Jennet y cols. (Jennet 1975) admitieron en sus trabajos como factores de riesgo: 1) la existencia de fractura deprimida; 2) la presencia de hematoma intracraneal; 3) crisis tempranas; 4) pérdida de conciencia y coma de larga duración; 5) presencia de signos focales; y 6) heridas penetrantes con laceración de la duramadre (**Tabla 6**).

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia postraumática.

Crisis precoces	Crisis tardías
Hematoma intracraneal /subdural Edema difuso cerebral Signos neurológicos focales Pérdida de conciencia y/o amnesia post-traumática > 24 h Fractura craneal deprimida Fractura craneal lineal Hemorragia subaracnoidea Edad < 5 años Retención de fragmentos metálicos	Hematoma intracraneal /subdural Crisis precoces Signos neurológicos focales Pérdida de conciencia y/o amnesia post-traumática > 24 h Fractura craneal deprimida ≥ 1 Pupilas no reactivas Penetración dural Edad > 65 años Retención de fragmentos metálicos Severidad del TCE (GCS 3–8) Tiempo para responder a órdenes ≥1 semana Lesión parietal en TC Contusión Pérdida de masa encefálica Alcoholismo crónico premórbido

Fuentes:

Jennett B., *Epilepsy after Non-Missile Head Injuries*, 2nd ed., London: William Heinemann Medical Books, 1975; Engel J., Jr., *Seizure and Epilepsy*, New York: Oxford University Press, 2013; Temkin N., *Epilepsia* 44(Suppl 10):18–20, 2003; Ding K., Gupta PK., Dia-Arrastia, R. *Epilepsy after Traumatic Brain Injury. Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Laskowitz D, Grant G, editors. Boca Rato (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este trabajo se describe la metodología, los resultados y las conclusiones del estudio de los fenómenos de SD en un grupo de pacientes con lesiones cerebrales agudas (TCE e ICM) estudiados mediante metodología ECoG y controlados posteriormente mediante estudios de EEG convencionales seriados. La finalidad es describir la frecuencia y las características de estos fenómenos, identificar la presencia de fenómenos paroxísticos precoces y el desarrollo posterior de epilepsia. La hipótesis general que este estudio pretende verificar o refutar es que los fenómenos de SD son frecuentes en el córtex adyacente a las lesiones focales traumáticas y casi constantes en las áreas de penumbra isquémica en pacientes con un ICM y que su presencia se relaciona con el desarrollo de epilepsia postraumática o vascular, respectivamente.

Hipótesis específicas

Las hipótesis que este estudio pretende verificar o refutar son:

- Los fenómenos de SD son frecuentes en el córtex adyacente a las lesiones focales traumáticas y casi constantes en las áreas de penumbra isquémica en pacientes con ICM.
- Los fenómenos de SD contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral, y no son simples epifenómenos de las lesiones cerebrales traumáticas ni del ictus isquémico. La repercusión metabólica de estos episodios aumentaría el reclutamiento de las zonas de penumbra incorporándolas al tejido necrótico y, en definitiva, contribuirían al peor pronóstico funcional de estos pacientes.
- La actividad epileptiforme ictal en fase aguda ocurre en asociación a los fenómenos de SD. Ambos fenómenos podrían tener una base común en el paciente neurocrítico (aumento de la excitación, disminución de la inhibición o ambas) y contribuir al desarrollo posterior de epilepsia.

Objetivos

- Determinar, mediante el registro continuo de ECoG, la frecuencia y duración de los episodios de SD en el área de penumbra isquémica y traumática de los pacientes afectados de ICM y TCE que requieran la práctica de una CD.
- Verificar o refutar la hipótesis de que la propagación del fenómeno de SD, la hipoxia tisular y las alteraciones de metabolismo energético que conllevan, afectan al pronóstico funcional de ambos tipos de pacientes neurocríticos.
- Determinar que la actividad epileptiforme ictal en la fase aguda ocurre en asociación a los fenómenos de SD. La presencia de cualquiera de las dos interviene en el proceso de epileptogénesis.
- Aportar datos clínicos, de monitorización de ECoG al estudio cooperativo multicéntrico internacional COSBID (Cooperative Study on Brain Injury Depolarizations).

PACIENTES Y MÉTODOS

Grupos de estudio

Esta tesis incluye un conjunto de cinco estudios. Cuatro de ellos son observacionales prospectivos, llevados a cabo por la Unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología (UNINN) del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), con la participación multidisciplinar de los Servicios de Neurofisiología Clínica, Medicina Intensiva, Neurología, Neurorehabilitación y en paralelo con otras líneas de investigación de las Unidades de Neurovascular y Epilepsia de este centro. Los pacientes incluidos en estos cuatro estudios formaron parte del estudio multicéntrico *CoOperative Study On Brain Injury Depolarisations* (COSBID, www.cosbid.org) por lo que se realizó en colaboración con los Hospitales Clínico Universitario de Glostrup de Copenhagen (Dr. M. Fabricius – S. Neurofisiología) y King's College de Londres (Dr. A. Strong – S. Neurocirugía), que actuaron como centros asesores. El proyecto fue valorado y aceptado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Vall d'Hebron (PI080480). El quinto trabajo se trata de un estudio retrospectivo, llevado a cabo por las Unidades de Neurovascular y Epilepsia con la participación de los Servicios de Neurofisiología Clínica, Medicina Intensiva y Neurocirugía del HUVH.

Los trabajos iniciales 1 y 2 de la tesis (estudios piloto) incluyeron un número reducido de pacientes (8 y 16 respectivamente) que fueron reclutados durante 16 meses (02/2009 – 08/2010). No obstante, durante un periodo total de 31 meses (02/2009 – 09/2013), se amplió la muestra de estudio correspondiente a los trabajos 3 y 4, incorporando hasta 39 pacientes consecutivos que cumplieron los siguientes requisitos: A) **Criterios de inclusión:** 1) pacientes con un TCE grave en los que la TC cerebral objetivó lesiones intradurales tributarias de tratamiento quirúrgico o pacientes con un ICM de la arteria cerebral media (IMACM) sometidos a craniectomía descompresiva; 2) edad entre 18 y 70 años; 3) consentimiento informado del familiar más cercano o representante legal del paciente aceptando las condiciones del estudio y sus potenciales riesgos. B) **Criterios de exclusión:** 1) pacientes en los que la monitorización invasiva estaba contraindicada (trastornos de

la coagulación, infecciones, etc.); 2) pacientes con midriasis bilateral arreactiva u otros signos clínicos que sugirieran criterios de muerte cerebral o 3) ausencia de consentimiento informado por parte del representante legal del paciente.

En el trabajo 5 se evaluaron retrospectivamente un total de 80 pacientes que desarrollaron un IMACM y se sometieron a una CD entre noviembre de 2002 y enero de 2014.

Metodología

Diseño de los estudios 1, 2, 3 y 4 - Protocolo de actuación

Todos los pacientes con un TCE incluidos fueron tratados de acuerdo con los protocolos asistenciales aprobados que ya se aplicaban en nuestra unidad y que seguían las pautas descritas en las guías de práctica clínica actualizadas en 2007 por la *Brain Trauma Foundation* (Caney and Totten 2016). Los pacientes con un ICM fueron tratados mediante un protocolo consensuado que incluía básicamente la monitorización sistemática utilizada en los TCE graves, además de la práctica de una CD en los pacientes tributarios. Se consideró ICM en aquellos pacientes con total compromiso de la ACM y oclusión arterial proximal en los que la imagen de resonancia magnética potenciada en difusión (DRM o MRI-DWI, en inglés) presentaba un volumen superior a 90 cm³ en las 6 primeras horas o bien de 145 cm³ a las 14 horas del infarto. Los pacientes con un ICM también fueron monitorizados y controlados con TC secuenciales hasta 72-96 horas posteriores al ictus.

En el caso de los pacientes con un TCE, el objetivo de la neuromonitorización fue mantener una PIC inferior a los 20 mmHg mediante medidas terapéuticas escalonadas, que incluían una CD como medida de segundo nivel cuando existía una hipertensión intracraneal no controlada con las medidas terapéuticas de primer nivel (drenaje de LCR, cuando era posible, administración de soluciones hiperosmolares e hiperventilación moderada). En los pacientes con una ICM, se sometieron a CD aquellos casos que presentaban una hipodensidad superior al 50% del territorio vascular, una desviación de la línea media superior o igual a 5 mm y/o una PIC superior a 20 mmHg. En todos los casos, los pacientes fueron sometidos a

una amplia craniectomía frontotemporoparietal descompresiva y flap cutáneo en “question-mark”. En algún caso fue necesaria una lobectomía frontal y/o temporal o bien una infartectomía parcial.

Fase de neuromonitorización durante la hospitalización en UCI

Todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios de esta tesis requirieron neuromonitorización invasiva, de acuerdo a los protocolos asistenciales de nuestra unidad que incluía: un sensor intraparenquimatoso para medir la PIC (Camino®), monitorización invasiva de la PAM, colocación de un catéter retrógrado en el bulbo de la yugular (SjvO₂), un sensor de oxígeno tisular (PtiO₂) en el parénquima encefálico (sistema Licox® CMP) y un catéter de microdiálisis cerebral (ISCUS^{flex}) en el área de penumbra, para la determinación de glucosa, lactato, piruvato, glicerol (y/o urea). Además también se efectuó una monitorización específicamente diseñada para los estudios neurofisiológicos mediante ECoG continua diseñada por M. Fabricius y M.Lauritzen en el ámbito del proyecto COSBID.

En todos los casos, después de implantar los catéteres y los electrodos de ECoG, se practicó una TC cerebral de control para comprobar la correcta colocación de los diferentes sensores y su ubicación en relación a los electrodos de la tira de ECoG. Para minimizar los riesgos de infección, la monitorización se mantuvo un máximo de 7 días.

Neuromonitorización poligráfica específica con ECoG

Adquisición de la señal ECoG

La metodología llevada a cabo para la adquisición de la señal ECoG en esta fase clínica fue la misma en los trabajos 1, 2, 3 y 4 de la presente tesis doctoral, de acuerdo con el proyecto COSBID (www.cosbid.org).

Una vez completada la evacuación de la lesión o completada la CD y la hemostasia, se colocó en el córtex perilesional una tira de silicona con los electrodos de ECoG, diseñada inicialmente para la cirugía de epilepsia. Constaba de 6 electrodos de platino de 5 mm de diámetro colocados en serie a 10 mm de distancia uno de otro

(Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). El electrodo número 1 se colocó sobre córtex viable adyacente a la zona de resección, en el caso de contusiones, y en la zona peri-infártica en los pacientes con ICM. El cable procedente de la tira de electrodos se tunelizó subcutáneamente, exteriorizándolo siempre de forma que pudiera retirarse sin necesidad de reabrir la herida cutánea una vez finalizada la monitorización (**Figura 17**).

La recogida de datos de los monitores se realizó mediante un sistema informatizado (ML880 PowerLab 16/30, ADInstruments, New South Wales, Australia) (**Figura 18**). La monitorización continua de la señal ECoG se realizó utilizando un amplificador CA ampliando el paso de bajas frecuencias con un filtro de 0,02 Hz. La frecuencia de muestreo fue de 200 / s y el rango de amplitud de ± 10 mV. Se empleó un montaje bipolar encadenado.

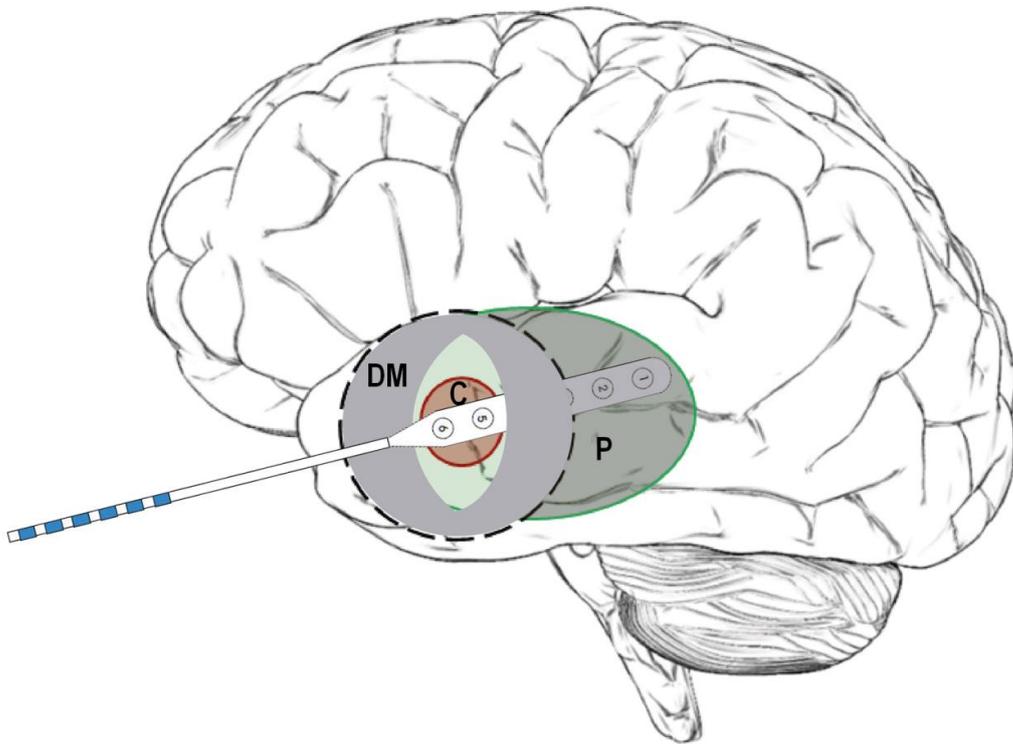


Figura 17. Esquema de la colocación subdural de la tira de electrodos. Duramadre (DM); core (C), zona de penumbra (P).

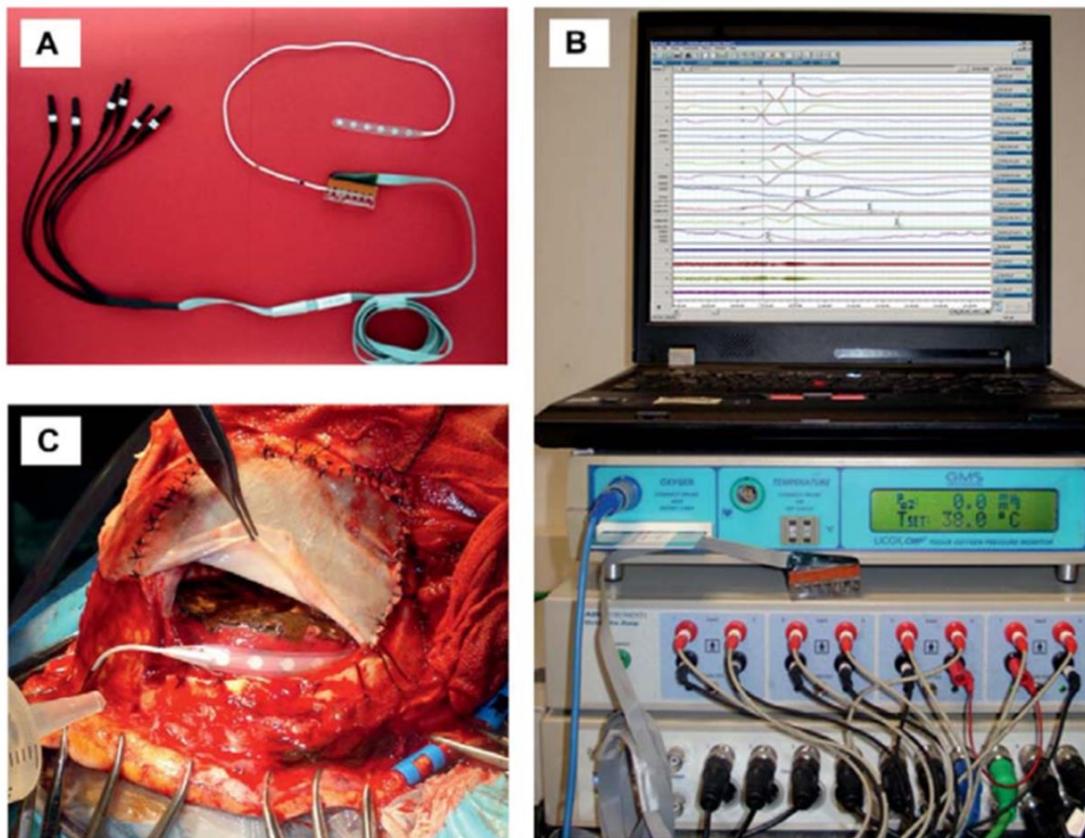


Figura 18. Sistema de conexión de la tira subdural (A) al equipo de registro (B) y situación craneal de la manta en un paciente intervenido de una contusión cerebral frontal izquierda (C).

Los electrodos del ECoG se conectaron al preamplificador (Octal Bioamplifier, ML138, ADInstruments, New South Wales, Australia) y éste a su vez, al integrador de señales. Como electrodo de referencia se utilizó un electrodo de aguja de platino (Vyasis® CareFusion, San Diego-USA), que se insertó subcutáneamente a nivel mastoideo, y, como electrodo de tierra, un electrodo de superficie autoadhesivo (Vyasis®, CareFusion, San Diego-USA), colocado en región dorsal del hombro, ambos ipsilaterales a la craniectomía. Con este procedimiento se consiguió monitorizar aproximadamente 5 cm de córtex perilesional.

Montajes

En cada registro se adquirieron 8 derivaciones ECoG: 6 que correspondían a registros bipolares (A= 1-2, B= 2-3, C= 3-4, D= 4-5, E=5-6 y F = 6-1) y 2 a

registros referenciales (G= 2-ref, H = 5-ref), de acuerdo con el protocolo publicado por Fabricius et al. y validado por el CoOperative Study On Brain Injury Depolarisations COSBID (Fabricius 2006) (**Figuras 19 y 20**).

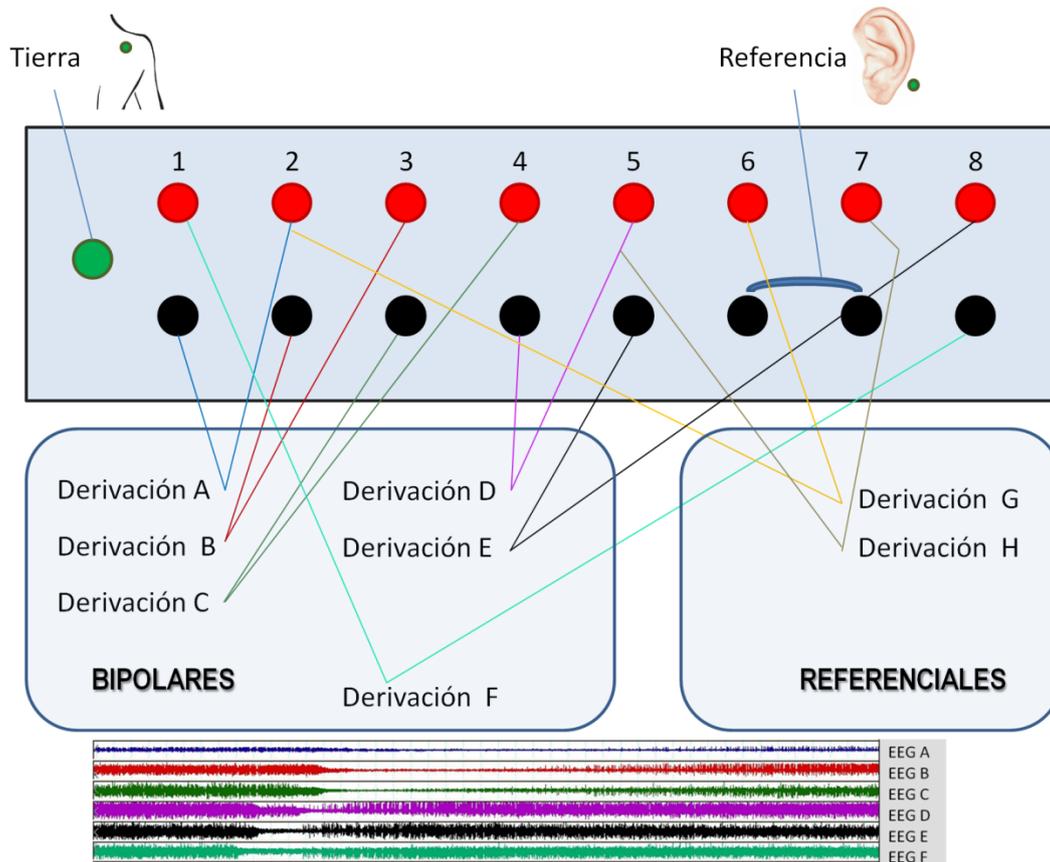


Figura 19. Esquema de las conexiones de la caja de entradas del amplificador y de los montajes empleados.

Tal y como se ha expuesto en la sección Introducción de la presente tesis, en la pantalla del registro 'on line' se visualizó la monitorización continua poligráfica correspondiente a los 6 derivaciones bipolares en serie (**Figura 20**), la PtiO₂, la presión arterial, la temperatura y la PIC.

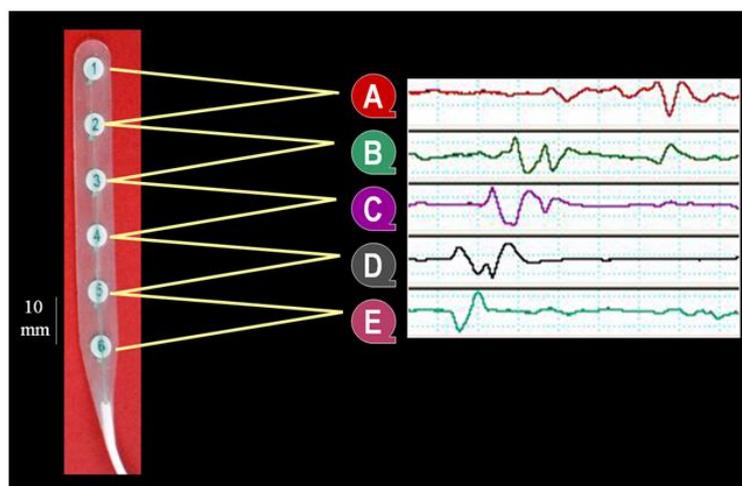


Figura 20. Tira de electrodos de silicona. Montaje bipolar encadenado. Derivación A (electrodos 1-2); derivación B (electrodos 2-3); derivación C (electrodos 3-4); derivación D (electrodos 4-5); derivación E (electrodos 5-6). La detección del ‘slow potential change’ (SPC) que caracteriza a la despolarización (SD) inicia en el electrodo 6. Muestra de la propagación (CSD) sucesiva hasta la última detección en el electrodo 1 (en el sentido de las derivaciones E-A).

Análisis de los hallazgos ECoG

Para el análisis ECoG se aplicó el protocolo de análisis ‘offline’ publicado por Fabricius et al. y validado por el COSBID (Fabricius 2006), tal y como se ha desarrollado en la sección ‘introducción’ de la presente tesis doctoral.

Configuración y ajustes de programa (*‘setup and settings’*)

Para llevar a cabo el análisis cuantificado ECoG según el diseño del estudio multicéntrico COSBID, considerando las posibilidades iniciales de visualización en pantalla del programa Powerlab de 16 canales en el momento en que se diseñó el estudio y que las condiciones técnicas en alguno de los canales no siempre fueron óptimas o se deterioró durante el transcurso de la monitorización, se seleccionaron para el análisis 4 de las derivaciones bipolares de mayor calidad. Siguiendo las recomendaciones del grupo de expertos COSBID (Dreier 2017) y tal como se ha detallado en la sección de introducción (páginas 27-30 de la presente tesis), se empleó un protocolo específico *offline* de 16 canales para la identificación y clasificación de los fenómenos de SD. Cada episodio se identificó analizando el registro poligráfico de cada una de las señales, con su correspondiente

procesamiento matemático, de forma simultánea. El post-procesamiento de la señal ECoG nos permitió la visualización poligráfica de 4 derivaciones (A,B,C,D) en el mismo intervalo de tiempo, mostrándose en 4 series: 1) la primera serie, correspondiente a la señal cruda (0.02 Hz); 2) la segunda, integral de la primera para intensificar la señal; 3) la tercera, constituida por la integral de la potencia de la actividad cerebral del ECoG de alta frecuencia (ECoG-EEG, 0.5-70 Hz) que se adquirió en la última serie; 4) la cuarta serie, para visualización espontánea del ECoG-EEG (0.5-70 Hz). No obstante, la actualización sucesiva de la versión inicial del programa Labchart (v.7.1) permitió visualizar en la pantalla de la estación de revisión un número superior a los 16 canales ECoG que permitía inicialmente el programa de Powerlab 16/sp. Por tanto, en algunos casos fue posible evaluar series de hasta 6 derivaciones (A,B,C,D,E y F) en un total de 24 canales (**Figura 21**).

Criterios y caracterización de las SD (análisis cualitativo)

De acuerdo con los criterios internacionales vigentes en el momento en el que se llevaron a cabo los trabajos 1 y 2 se consideró la presencia de un episodio de CSD cuando se observó una reducción $> 50\%$ de la potencia integrada durante más de 2 minutos en al menos uno de los canales con un retraso de 0,5-20 minutos entre electrodos, con posterior recuperación gradual de la actividad de fondo a la situación basal. Se consideró la presencia de una PID cuando se observó al menos 2 episodios estereotipados de CSD sin haber alcanzado apenas la recuperación de la actividad de fondo. Se etiquetó el episodio de CSD/PID en caso de cumplir criterios mixtos de CSD o bien de PID en diversas derivaciones para un mismo episodio.

Siguiendo las recomendaciones actualizadas del grupo COSBID (Dreier 2017) y de acuerdo con la nueva terminología propuesta (ver páginas 25-26 de la sección 'Introducción' de esta tesis) en los trabajos 3 y 4 se reclasificó la totalidad de las SD registradas en: 1) '*spreading depression of activity*' (*SDA*) (antes 'CSD'), identificada como una reducción en la amplitud de actividad de fondo basal en la señal ECoG-EEG y por una caída en la integral de la potencia, acompañada por SPC, siguiendo una propagación secuencial estereotipada en canales adyacentes; y, 2) '*isoelectric spreading depolarization*' (*ISD*) (antes 'PID'), es decir, SD asociada

a SPC propagados en al menos dos canales en tejido eléctricamente silencioso (ya que –por concepto- la depresión ya no es posible identificarla).

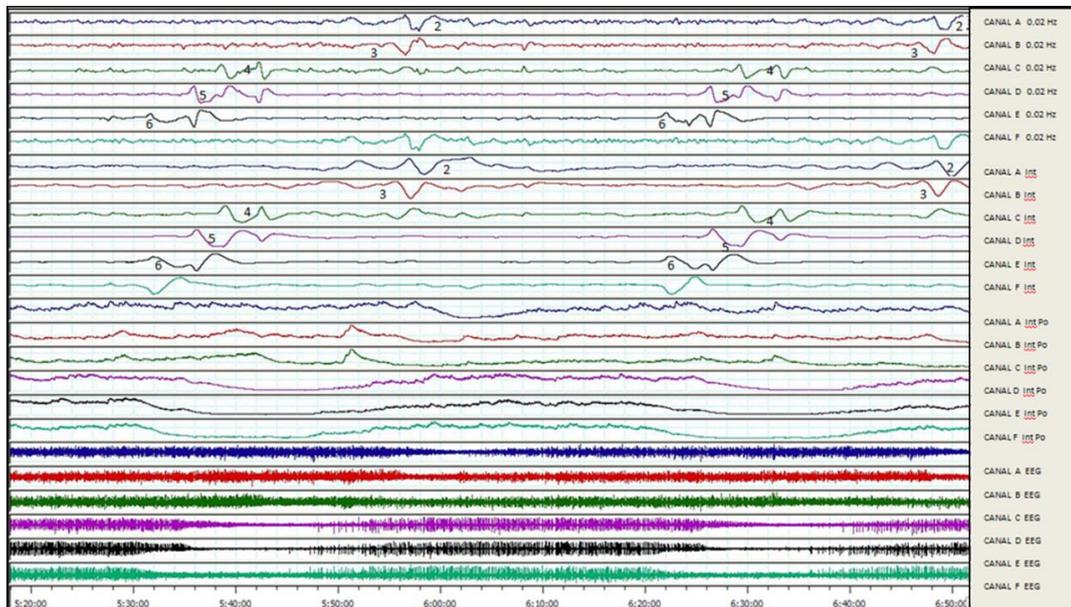


Figura 21. Selección de 140 min del registro de electrocorticografía (ECoG) de un paciente traumático.

Registro bipolar (4 series de 6 derivaciones, total 24 canales). Canales superiores 1 a 6: Señal cruda (0.02 Hz) que muestra los 'slow potential changes' (SPC) característicos de las despolarizaciones propagadas corticales (CSD) del canal F al A. Canales 7 a 12: integral de la misma señal. Canales 13 a 18: función integral de la potencia de la actividad cerebral. Canales 19 a 24: Señal ECoG- EEG (0.5-70 Hz), que muestra la 'spreading depression activity' (SDA).

Derivaciones en color azul (A) = electrodos 1-2; derivaciones en rojo (B) = 2-3; derivaciones en verde (C) = 3-4; derivaciones en violeta (D) = 4-5; derivaciones en negro (E) = 5-6; derivaciones en turquesa (F) = 6-1. Se observan 2 episodios de CSD a las 5:32 h y a las 6:22 h, caracterizados por SPC. Los números indican el electrodo que recoge la CSD.

Se introdujeron los términos de 'cluster' de SD cuando se identificaron ≥ 3 SD en un intervalo de 3 horas consecutivas de grabación y 'spreading convulsion' (SDcon) cuando la SD se asoció a actividad epileptiforme ictal que surgía de los SPC con un patrón reclutante ('evolving'). Se consideró un patrón ictal reclutante ('evolving') cuando se observaron cambios secuenciales en frecuencia y morfología con una duración de 10 segundos o más en al menos 2 canales consecutivos. Los canales correspondientes a la integral de la potencia mostraron un incremento significativo.

El patrón salva-supresión (presente o no en la totalidad de derivaciones) no se clasificó como 'ictal'.

Cuantificación de los fenómenos de SD

En base a los criterios neurofisiológicos definidos por Fabricius et al. se cuantificó el número de SD, haciéndose constar el día y hora en que tuvieron lugar estos fenómenos. Se registró el momento y duración de cada SD, derivación por derivación, y se calculó la duración desde que se detectó el SPC / inicio de la depresión hasta la recuperación. En todos los pacientes se definieron los parámetros 'tiempo de depresión mínima' (SD-D min) y 'tiempo de depresión máxima' (SD-D max). El TSD-D min se calculó sumando las duraciones SD-D min para cada uno de los fenómenos de SD, es decir, las de las derivaciones de recuperación más precoz, y el TSD-D max se calculó sumando las SD-max para cada una de las SD, es decir, las de las derivaciones de recuperación más tardía. También se calculó el 'índice de depresión', es decir, el cociente entre la duración total de las depresiones (TSD-D max) y la duración total del registro (DT) (**Figura 22**).

De acuerdo también con las nuevas recomendaciones del grupo COSBID (Dreier 2017) se calculó el tiempo total de depresión (TDDD, '*total depression duration per recording day*'), correspondiente a la suma total de SD-max por paciente y por día. En todos los casos, se obtuvieron valores normalizados día a día en función de la variación en la duración de los registros ECoG. Por ejemplo, si se grabaron 240 min (4h) de duración total de depresión en 22 h durante un período de 24 h (1 día) el TDDD normalizado fue de 262 min $[(4/22) \times 24 \times 60]$. También se determinaron valores 'pico' como el PTDDD ('*peak total depression duration per recording day*') (**Figura 23**). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o desde el traumatismo hasta las 24 horas del mismo día se consideró para el análisis estadístico como DIA 0.

File name	Comment	Date	Time	Duration	TDDMIN:TDDMAX	
					5941	26180
BCL014_15052010	Start curve	15/05/2010	00:39:52	0		
	Burst Suppression	15/05/2010	00:39:54	76,45		
	Burst Suppression	15/05/2010	04:06:27	78,2		
	CSD	15/05/2010	04:20:53	690	296	1078
	DurA	15/05/2010	04:22:24	1045,44		
	DurB	15/05/2010	04:22:41	1078,49		
	DurC	15/05/2010	04:35:51	296,27		
	DurD	15/05/2010	04:39:22	445,865		
	CSD	15/05/2010	05:34:23	195	455	1100
	DurA	15/05/2010	05:52:23	588,588		
	DurA	15/05/2010	05:51:19	455,055		
	DurA	15/05/2010	05:41:48	1100,15		
	DurD	15/05/2010	05:34:28	770,11		
	Ictal Delta/Theta	15/05/2010	05:50:17	67,6		
	CSD	15/05/2010	06:25:18	180	397	1670
	DurA	15/05/2010	06:46:15	461,538		
	DurB	15/05/2010	06:47:28	397,025		
	DurB	15/05/2010	06:25:26	1669,83		
	DurD	15/05/2010	06:24:40	693,298		
	CSD	15/05/2010	07:11:43	230	354	1070
	DurB	15/05/2010	07:18:30	1063,19		
	DurA	15/05/2010	07:34:49	354,31		
	DurC	15/05/2010	07:18:17	1070,41		
	DurD	15/05/2010	07:11:06	856,813		
	CSD	15/05/2010	08:00:18	112,5	526	1048
	DurA	15/05/2010	08:22:02	526,203		
	DurB	15/05/2010	08:03:18	0		
	DurC	15/05/2010	07:59:45	1044,35		
	DurD	15/05/2010	07:59:41	1047,93		
	Ictal Delta/Theta	15/05/2010	07:57:50	17087,5		

Figura 22. Detalle de una las páginas de la base de datos registrados en la electrocorticografía (ECoG). Ejemplo de cuantificación -derivación por derivación A, B, C y D- de un clúster de episodios de despolarización propagada cortical (CSD). Identificación del paciente (columna 1). Registro de cada una de las CSD y del patrón de la actividad cerebral subyacente (columna 2). Fecha (columna 3). Hora (columna 4). Duración en segundos de cada CSD en cada derivación (columna 5). Duración mínima de cada CSD (SD-D min) y la suma total de ellas (TDDMIN o TSD-D min) (columna 6). Duración máxima de cada CSD (SD-D max) y la suma total de ellas (TDDMAX o TSD-D max) (columna 7, a la derecha de la imagen).

Patient	Day0																			
	Td(dh)	TSD-D max (min)	TDD	RatioTDDMAX/DT	(T)SD	(N)SD	(T)SDA	(N)SDA	(T)SDA+con	(N)SDA+con	(T)ISD	(N)ISD	(T)ISDs+con	(N)ISDs+con	(T)SDcon	(N)SDcon	(T)IEE (s)	(N)IEE (min)	Td(dh)	
1 BCL001	22,8	284,2	299,15	0,2077	10	10,53	0	0,00	10	10,53	0	0,00	0	0,00	10	10,53	2453,25	43,04	2	
2 BCL002	23,28	12,85	13,247	0,0092	2	2,06	1	1,03	0	0,00	1	1,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
3 BCL003	18	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	23,0	
4 BCL004	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
5 BCL005	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
6 BCL006	24	4,15	4,15	0,0029	1	1,00	1	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
7 BCL007	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
8 BCL008	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
9 BCL009	24	32,55	32,55	0,0226	3	3,00	3	3,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
10 BCL010	23,4	532,83	546,49	0,3795	32	32,82	30	30,77	0	0,00	2	2,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
11 BCL011	24	211,89	211,89	0,1471	19	19,00	19	19,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
12 BCL012	24	31,7	31,7	0,0220	3	3,00	3	3,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
13 BCL013	23,04	139,04	144,83	0,1006	6	6,25	6	6,25	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	8,6	
14 BCL014	24	216,37	216,37	0,1503	13	13,00	9	9,00	4	4,00	0	0,00	0	0,00	4	4,00	18584,225	309,74	2	
15 BCL015	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	21,1	
16 BCL016	24	66,62	66,62	0,0463	2	2,00	2	2,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
17 BCL017	24	138,81	138,81	0,0964	6	6,00	1	1,00	3	3,00	0	0,00	2	2,00	5	5,00	2009,573	33,49	2	
18 BCL018	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	18,7	
19 BCL019	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
20 BCL020	24	336,2	336,2	0,2335	28	28,00	23	23,00	3	3,00	2	2,00	0	0,00	3	3,00	2636,525	43,94	7,6	
21 BCL021	24	127,32	127,32	0,0884	8	8,00	2	2,00	2	2,00	1	1,00	3	3,00	5	5,00	594,85	9,74	2	
22 BCL022	24	1440	1440	1,0000	40	40,00	0	0,00	0	0,00	40	40,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
23 BCL023	22,8	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	23,2	
24 BCL024	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
25 BCL025	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	20,2	
26 BCL026	24	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
27 BCL027	24	289,26	289,26	0,2002	14	14,00	14	14,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
28 BCL028	24	178,36	178,36	0,1239	7	7,00	2	2,00	0	0,00	5	5,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	
29 BCL029	18,76	0	0	0,0000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	

Figura 23. Detalle de una las páginas de la base de datos registrados en la electrocorticografía (ECoG). Ejemplo de cuantificación del día 0 paciente por paciente (columna de la izquierda). Clasificación de las despolarizaciones (SD) y cuantificación (también normalizada) de cada una de las duraciones e índices.

En los casos en los que se detectaron anomalías epileptiformes críticas, éstas fueron definidas en base a criterios electromorfológicos, caracterizándolas desde el punto de vista neurofisiológico y haciendo constar su duración. Se calcularon los ‘índices ictal total’ e ‘ictal pico’ obteniendo el cociente entre el tiempo de duración de las crisis eléctricas (IEE= ‘*ictal epileptiform event*’) y el tiempo de registro ECoG. También se consideró la presentación de CSD en cluster y su día ‘pico’.

La totalidad de los registros ECoG fue evaluada por al menos dos especialistas en Neurofisiología Clínica (M. Sueiras y V. Thonon), con experiencia en el ámbito de la electroencefalografía, entrenadas específicamente en la identificación y cuantificación de SD por los Drs. M. Fabricius y M. Lauritzen en el Hospital de Glostrup (Copenhagen, DNK) y tras formación continuada (Annual COSBID Meeting). El análisis de los ocho primeros registros fue validado además por M. Fabricius, neurofisiólogo del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario de Glostrup y -desde 2013- del Rigshospitalet (Copenhagen, Denmark).

Sedación

Para la sedación farmacológica se utilizó midazolam en aquellos casos con una PIC menor de 20 mmHg y/o que presentaron inestabilidad hemodinámica o hipotensión (TA sistólica < 90 mmHg). En los enfermos con PIC > 20 mmHg y estables hemodinámicamente la sedación alternativa fue con propofol. No se administraron fármacos antiepilépticos (FAES) profilácticos de forma rutinaria.

Fase de seguimiento hospitalario y ambulatorio

Los datos electrofisiológicos, la cuantificación de la discapacidad residual y el análisis estadístico fueron realizados de forma independiente por diferentes investigadores. La evaluación de la ECoG (por MS, VT) fue un proceso de revisión ciego para el investigador estadístico (MQ) y los neurólogos (ES) y neurocirujanos (DG, FM-R, MAP, JS) expertos que evaluaron los resultados funcionales.

Anamnesis clínica, exploración y valoración de la discapacidad

En los casos en los que se presentaron crisis epilépticas un neurólogo experto de la Unidad de Epilepsia (ES) registró el momento de debut de las crisis. Se clasificaron como precoces (cuando ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas) o tardías (después de 2 semanas). En estos casos, se recogieron los FAES utilizados, y la necesidad de mono o politerapia para su control.

El resultado funcional se evaluó a los 6 y 12 meses después de la lesión, utilizando la Escala Extendida de Resultados de Glasgow (GOS-E) (Teasdale and Jennett 1976), (Wilson 1998), la Escala de Rankin modificada (mRS) (van Swieten 1988) y el Índice de Barthel (Mahoney and Barthel 1965) (ver **Tablas 3, 4 y 5** de la sección 'Introducción' de la presente tesis, páginas 33-34).

EEG de superficie

El protocolo de seguimiento incluyó EEGs transcurridos 1, 3, 6 y 12 meses y, posteriormente, de forma anual. La evaluación del EEG fue realizada por una neurofisióloga experta (M.Sueiras), a menudo como un procedimiento ciego para la presencia clínica de crisis. En todos los pacientes se efectuó un registro de EEG de vigilia y de sueño diurno (30-90 minutos de duración), obtenido con un polígrafo EEG digital Deltamed Coherence de 64 canales (Natus Europe GmbH, München, Alemania). En algunos pacientes, se realizaron exploraciones adicionales de acuerdo con su evolución clínica.

Los hallazgos del EEG se describieron de acuerdo con la Nomenclatura Internacional Estandarizada de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) y la terminología acordada para el paciente neurocrítico según la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (Hirsch 2013). Se evaluó el patrón de la actividad cerebral empleando montajes bipolares y referenciales (*average*). La actividad de fondo se clasificó en diferentes categorías, en función de la presencia o ausencia de ritmo alfa y su distribución y frecuencia: 1) *bilateral normal* = alfa > 9 Hz en ambos hemisferios; 2) *bilateral asimétrico* = un hemisferio > 9 Hz; 3) *bilateral asimétrico lento* = ambos hemisferios < 9 Hz y distribución asimétrica; 4)

unilateral = alfa > 9 Hz solo en un hemisferio; 5) *unilateral lento* = alfa < 9 Hz solo en un hemisferio; 5) *ausencia de alfa*. Las anomalías epileptiformes interictales (AEI) se clasificaron en función de su duración y número de fases (**Figura 24**).

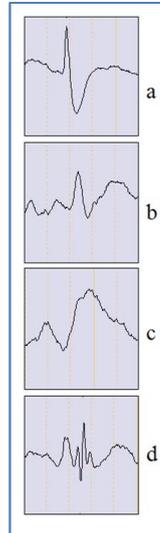


Figura 24. Clasificación de las anomalías epileptiformes interictales (AEI) en base a su duración y nº de fases. Selección de 1 s de duración del registro encefalográfico (EEG). 24a: Punta (<70 ms) difásica; 24b: onda aguda (70-200 ms) difásica; 24c: onda aguda-onda lenta (>200 ms); 24d: puntas (<70 ms) polifásicas.

Diseño del estudio 5 - Protocolo de actuación

En el estudio 5 de la pretente tesis doctoral, se evaluaron retrospectivamente todos los pacientes que desarrollaron ICM y se sometieron a una CD entre noviembre de 2002 y enero de 2014. Todos los pacientes con un síndrome con afectación completa de la arteria cerebral media (ACM) y una oclusión arterial proximal fueron explorados mediante resonancia magnética (RM) cerebral con imágenes ponderadas por difusión (DRM) en las primeras horas después del inicio del ictus. Se consideró un ICM candidato a CD cuando se observó un volumen por DRM mayor de 90 cm³ dentro de las primeras 6 horas o bien un volumen mayor de 145 cm³ dentro de las primeras 14 h. En pacientes con ictus de más de 14 h de evolución se realizó un seguimiento con TC cerebral secuencial hasta las 72-96 h. Cuando la TC mostraba una hipodensidad superior al 50 % del territorio vascular y/o un desplazamiento de la línea media mayor de 5 mm, el paciente se consideró

candidato a hemicraniectomía. Las TC cerebrales de control y la DRM fueron efectuadas en diferentes momentos desde el inicio del ictus. Considerando las diferentes sensibilidades y especificidades de la TC cerebral y de la RM: el valor predictivo de ambas pruebas en la progresión del ICM depende del momento en la que se realizan durante la fase hiperaguda. Transcurridas 14 h desde el inicio del ictus, la sensibilidad y la especificidad de DWI en la predicción del desarrollo de ICM disminuyen sustancialmente y, en tales casos, los criterios utilizados son los descritos para la TC. En nuestro centro este protocolo se utilizó inicialmente en noviembre de 2002 como parte de un estudio piloto (**Figura 25**) y luego como parte del tratamiento establecido para dichos pacientes (Oppenheim 2000), (Thomalla 2003). La cirugía siempre se sugirió para pacientes menores de 65 años con una funcionalidad basal favorable, según lo establecido por la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS). En todos los casos la CD se consensuó con los familiares del enfermo, atendiendo, cuando existían, a sus voluntades anticipadas.

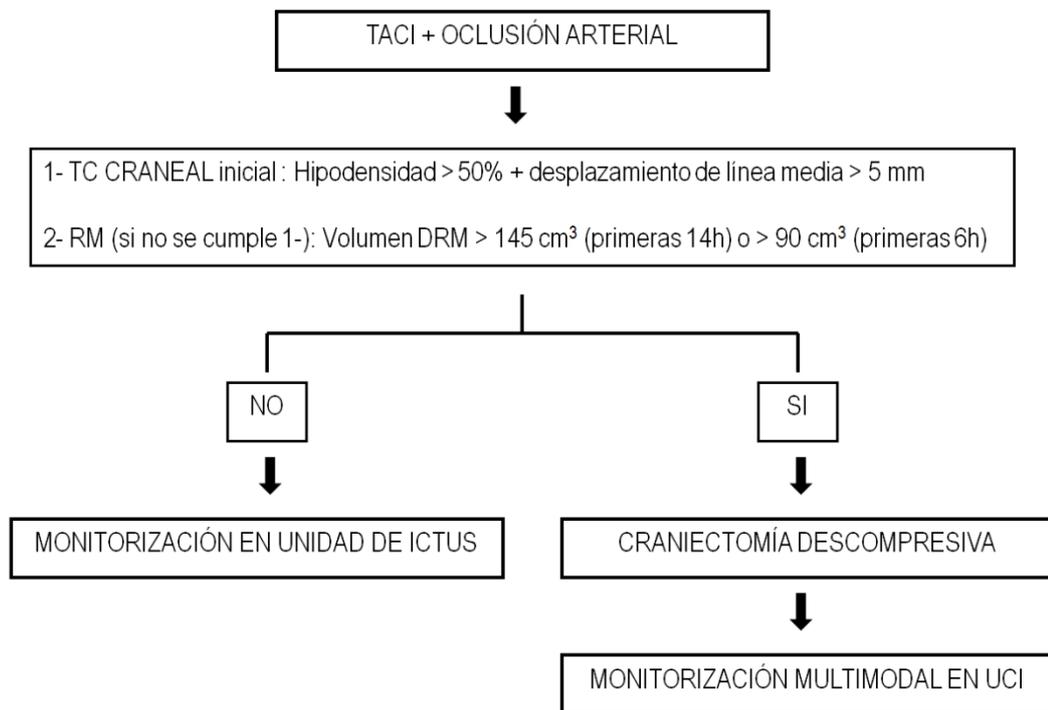


Figura 25. Algoritmo de actuación frente a un infarto cerebral maligno (ICM). TACI (del acrónimo inglés *Total Anterior Cerebral Infarction*). TC: Tomografía computarizada. DRM: resonancia magnética por difusión. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Después de la cirugía, y en función de la extensión del infarto, la afectación de todo el lóbulo temporal, la presencia de hemorragias u otras complicaciones y de acuerdo con el criterio del neurocirujano, se inició el tratamiento profiláctico con FAES. Dicho tratamiento se mantuvo al menos durante 15 días y, posteriormente -si el paciente no presentaba crisis-, se fue reduciendo progresivamente durante las siguientes 2 a 3 semanas.

Se efectuaron EEG en todos los pacientes, tanto en fase inicial como tras 1, 3, 6 y 12 meses después del ictus, así como EEG adicionales en caso de sospecha o confirmación clínica de crisis comiciales. En estos estudios se evaluaron las siguientes variables: factores de riesgo vascular, etiología del ictus, el territorio vascular comprometido, la afección del lóbulo temporal, lateralidad, tiempo transcurrido desde el ictus y la cirugía, la aparición de crisis epilépticas, el uso de FAEs y la respuesta terapéutica (refratariedad). Se consideró cualquier factor que pudiera estar relacionado con la incidencia de crisis. Se consideraron ‘crisis precoces’ aquellas que ocurrieron durante los primeros 7 días tras el ictus y ‘crisis tardías’ aquellas que ocurrieron después.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los estudios piloto 1 y 2 fue exclusivamente descriptivo. En todos los casos se evaluó la distribución normal o no-normal de las variables cuantitativas mediante el método de Shapiro-Wilks. Para el análisis estadístico, los días se expresaron en el horario de 24 horas. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o desde el traumatismo hasta las 24 horas del mismo día se consideró para el análisis estadístico como DIA 0. En las variables continuas los estadísticos de resumen fueron la N, la media, la desviación estándar (DE), la mediana, el primer y tercer cuartil y los valores mínimo y máximo, en función de la distribución normal o “no normal” de cada variable. Las gráficas de elección para representar las variables con distribución no normal fueron las de “box-and-

whiskers”. Las decisiones estadísticas se realizaron tomando como nivel de significación una $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico de los estudios 3 y 4 relacionados con el pronóstico funcional y el desarrollo de epilepsia secundaria se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics 22.0 (Chicago, EE. UU.). La descripción de los datos se presentó mediante número de casos y porcentaje en variables categóricas y mediana (rango intercuartil) en variables numéricas. Las significaciones estadísticas para las diferencias entre los diferentes grupos fueron analizadas mediante la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher en variables categóricas y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney en la comparación con variables numéricas. Se utilizó además el coeficiente de correlación de Spearman para cuantificar la asociación entre variables cuantitativas, considerándose un p-valor $< 0,05$ como estadísticamente significativo. Los pacientes en los que se observó un patrón ECoG “flat” con severa atenuación de la actividad cerebral en la totalidad de los canales, probablemente atribuible a la posición de la tira de electrodos sobre el core isquémico, fueron excluidos de los análisis que afectaban a las variables ECoG.

En el estudio 5 se realizaron análisis estadísticos descriptivos y de frecuencia, así como comparaciones el software IBM SPSS Statistics, versión 17.0 para Windows. Los significados estadísticos de las diferencias intergrupales se evaluaron con la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher en variables categóricas y Student's or Orn-Whitney U prueba para variables continuas. Se creó una curva ROC (del acrónimo inglés ‘Receiver Operating Characteristic’ o ‘Característica Operativa del Receptor’) para calcular el punto de corte para el tiempo transcurrido desde el inicio ictus hasta la craniectomía descompresiva (horas) con la mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de la aparición de crisis tardías. Para identificar los factores asociados independientemente con la aparición de crisis tardías, las variables que se encontraron asociadas en los análisis univariante se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS: TRABAJOS PUBLICADOS

Esta tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones, realizadas a partir de la metodología expuesta, e incluye 5 artículos originales ya publicados y una serie de comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, cuyos certificados de presentación se encuentran en el material Anexo de la tesis.

1. Artículo original. *Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto.* J. Sahuquillo, M. Sueiras, B. García-López, MA. Merino, T. Martínez-Valverde, F. Martínez- Ricarte, R. Torné, E. Cobos, MA. Poca, M. Fabricius. Trauma Fund MAPFRE 2011, 22(4): 272- 280. ISSN: 1888-6116.

Se trata de un estudio piloto cuyo objetivo fue poner a prueba el protocolo del proyecto de investigación y valorar su viabilidad para, posteriormente, implementarlo en los sucesivos estudios que constituyen la investigación principal de esta tesis. A pesar de que el grupo investigador dirigido por el Dr. J. Sahuquillo en colaboración con la Dra. MA. Poca contaba ya con una dilatada experiencia sobre monitorización y estudio de metabolismo cerebral mediante microdiálisis en el paciente neurocrítico, la incorporación de la ECoG a la neuromonitorización multimodal suponía un nuevo reto. Este estudio piloto permitió identificar posibles dificultades técnicas en la adquisición de la señal ECoG y el modo de resolverlas, para integrarla con el resto de señales biológicas e instrumentos que formaban parte ya de la monitorización multimodal de los pacientes con ICM y TCE tributarios a CD. Para ello contamos además con la presencia y asesoramiento del Dr. A. Strong, uno de los fundadores del grupo COSBID, durante la intervención quirúrgica que se realizó al primer paciente en el que se implantó una tira de electrodos para la ECoG.

2. Artículo original. *Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas. Resultados de un estudio piloto.* M. Sueiras, J. Sahuquillo, B. García-López, A. Sánchez-Guerrero, M.A. Poca, E. Santamarina, M. Riveiro,

M. Fabricius, A.J. Strong. *Med Intensiva* 2014 Oct 38(7): 413-421. PMID 24342071. DOI: 10.1016/j.medin.2013.09.008.

Se trata de un estudio descriptivo-observacional basado en la detección de fenómenos de CSD y CSD-like mediante ECoG en 16 pacientes con lesiones TCE y/o afectos de ICM de la arteria cerebral media (IMACM) que requirieron CD. El objetivo principal de este trabajo fue afianzar las bases metodológicas propuestas inicialmente por los investigadores expertos del grupo COSBID (A. Strong, M. Lauritzen y M. Fabricius) para una adquisición óptima de la señal ECoG. Se emplearon los criterios electrofisiológicos propuestos por M. Fabricius (Fabricius 2006) que permitieron la identificación y distinción de los fenómenos de CSD y CSD-like (PID) detectados, determinando su frecuencia y duración. Se registró la hora, el número y la duración de cada uno de ellos canal por canal, demostrando la aplicación de la ECoG en la detección y clasificación de las SD.

3. Artículo original. *Cortical Spreading Depression Phenomena Are Frequent in Ischemic and Traumatic Penumbra: A Prospective Study in Patients With Traumatic Brain Injury and Large Hemispheric Ischemic Stroke*. M. Sueiras, V. Thonon, E.Santamarina, A. Sánchez-Guerrero, Maria A. Poca, M. Quintana, M.Riveiro, J. Sahuquillo. *J Clin Neurophysiol* 2019 Nov 4. PMID: 31702708. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000648.

Se trata de un estudio observacional y prospectivo, cuyos principales objetivos fueron: 1) Describir la incidencia de los fenómenos de SD registrados mediante neuromonitorización multimodal de 39 pacientes afectos de ICM y TCE, ampliando la muestra del estudio piloto preliminar (trabajos 1 y 2); 2) Reanalizar, caracterizar y cuantificar las SD, según las nuevas recomendaciones de análisis e interpretación del grupo COSBID (Dreier 2017), ajustándose mejor al comportamiento de las SD según las investigaciones internacionales desarrolladas en los últimos años y, 3) proporcionar más evidencia sobre la presencia de SD en pacientes con ICM y TCE y el reconocido significado que desempeñan en el pronóstico funcional. Este trabajo contribuye a la posibilidad de comparar los resultados entre otros grupos de investigación y ampliar las series.

4. Artículo original. *Is spreading depolarization a risk factor for late epilepsy? A prospective study in patients with traumatic brain injury and malignant ischemic stroke undergoing decompressive craniectomy.* M.Sueiras, V. Thonon, E. Santamarina, Á.Sánchez-Guerrero, Maria A. Poca, M. Quintana, M. Riveiro, D. Gándara, J. Sahuquillo. *Neurocrit Care* 2020. DOI: 10.1007/s12028-020-01107-x.

Se trata de un estudio observacional que complementa al anterior y cuyo objetivo principal fue determinar la correlación entre los hallazgos de la ECoG en pacientes con ICM y/o TCE que se habían sometido a hemicraniectomía descompresiva, y otras variables a largo plazo que incluyeron el patrón EEG de superficie, el desarrollo de epilepsia y el pronóstico funcional. Este trabajo proporciona datos sobre la importancia de la reciprocidad de: a) los estudios efectuados por otros grupos de investigación y los trabajos 1, 2, y 3 expuestos previamente en esta tesis doctoral y b) el seguimiento electroclínico para el estudio de desarrollo de epilepsia secundaria en pacientes con ICM y TCE. Hasta donde sabemos, este estudio incluye la serie más grande hasta la fecha de este tipo de pacientes en los que se ha obtenido una descripción electrofisiológica y clínica detallada del EEG de seguimiento.

5. Artículo original. *Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies.* E. Santamarina, M. Sueiras, M. Toledo, L. Guzmán, R. Torné, M. Riveiro, M. Quintana, X. Salas Puig, J. Sahuquillo, J. Alvarez Sabín. *Epilepsy Research* 2015 May; 112:130-6. PMID:25847348. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.016.

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye un total de 80 pacientes que ingresaron consecutivamente en el Hospital Universitari Vall d'Hebron entre noviembre de 2002 y enero de 2014 afectados de IMACM y que requirieron CD como medida terapéutica. Los objetivos principales de este trabajo fueron: evaluar los resultados clínicos, la incidencia de crisis epilépticas en estos pacientes e identificar los factores relacionados con la aparición de crisis.

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Las siguientes comunicaciones han sido presentadas en congresos nacionales e internacionales a partir de los resultados preliminares obtenidos en los diferentes estudios que constituyen la presente tesis doctoral:

- Comunicación estelar en la LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, que tuvo lugar en Barcelona del 16 al 20 de noviembre de 2010. *Desarrollo de epilepsia vascular en pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media (ACM).*
- Comunicación oral en el XV Simposium Internacional de Neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico (09/06488-MD), que tuvo lugar en Barcelona del 13 al 17 de noviembre de 2012. *Despolarizaciones propagadas (spreading depolarisations) en los pacientes con un TCE. ¿Una nueva diana terapéutica?*
- Comunicación oral en la LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, que tuvo lugar en Barcelona del 20 al 24 de noviembre de 2012. *Electrocorticografía aplicada al estudio de los fenómenos de despolarización propagada cortical y a la correlación electroclínica (ECoG-EEG) en el desarrollo de epilepsia secundaria en pacientes con lesiones cerebrales agudas extensas vasculares y traumáticas.*
- Ponencia oral en la IV Reunió de la Societat Catalana de Neurofisiologia Clínica, acreditada por el CCFCPS, la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica y la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (09/05629-MD) que tuvo lugar en Barcelona el 13 de abril de 2012. *Fenómenos eléctricos en los pacientes con lesión cerebral aguda.*

- Ponencia oral en la sesión plenaria del LV Congreso Anual de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica (SENEFC) que tuvo lugar en Girona, del 4 al 6 de octubre de 2017. *Fenómenos eléctricos de despolarización propagada cortical (CSD) en pacientes con lesión cerebral aguda.*
- Comunicación oral tras mejor poster seleccionado en el XVIII Simposium Internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico (PIC 2018) que tuvo lugar en Barcelona del 13-17 de noviembre de 2018. *Despolarización propagada cortical en el traumatismo craneoencefálico y el infarto maligno cerebral: estudio prospectivo observacional.*

Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto.

J. Sahuquillo, M. Sueiras, B. García, MA Merino, T. Martínez-Valverde, F. Martínez-Ricarte, R. Torné, E. Cobos, MA Poca, M. Fabricius.

Trauma Fund MAPFRE 2011, 22(4): 272- 280. ISSN: 1888-6116

Reproducido con permiso:

<http://www.fundacionmapfre.org/>

Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto

Pathophysiology of electrical storms in the brain of patients with acute brain injury. Preliminary results of a pilot study

Sahuquillo J ^{1,2}, Sueiras M ³, García-López B ³, Merino MA ², Martínez-Valverde T ², Martínez-Ricarte F ^{1,2}, Torné R ¹, Cobos E ⁴, Poca MA ^{1,2}, Fabricius M ⁵

¹ Servicio de Neurocirugía. ² Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), ³ Servicio de Neurofisiología. ⁴ Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Institut Fundació de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. ⁵ Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Denmark.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Los fenómenos de despolarización cortical propagada (CSD y CSD-like) son despolarizaciones celulares que se extienden en forma de onda y están implicados en la progresión de las lesiones en pacientes con ictus y traumatismo craneoencefálico (TCE). Son detectables en el registro de electrocorticografía (ECoG). Experimentalmente inducen hipoxia cerebral e incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Objetivos: Determinar la frecuencia y duración de estos episodios en pacientes con TCE o infarto maligno de la arteria cerebral media (IMACM) que requieran craniectomía.

Material y métodos: 20 pacientes a los que se les colocó, en el córtex perilesional, una tira de seis electrodos. Análisis del número y la duración de los episodios de CSD registrados.

Resultados: En cuatro, de los ocho registros de ECoG analizados, se identificaron episodios de CSD o CSD-like de duración y frecuencia variable.

Conclusiones: Se detectan frecuentemente episodios de CSD y CSD-like en pacientes con IMACM y TCE.

Palabras clave:

Despolarización propagada, ECoG, infarto maligno de la arteria cerebral media, metabolismo cerebral, microdialisis, presión tisular de oxígeno, traumatismo craneoencefálico.

Abstract

The phenomena of cortical spreading depolarization (CSD and CSD-like phenomena) are cellular depolarization waves involved in the progression of lesions in patients with stroke and traumatic brain injury (TBI). Which are detected by an electrocorticographic (ECoG) recording. Experimentally, CSD induces cerebral hypoxia and increases the permeability of the blood-brain barrier.

Objectives: To determine the frequency and duration of CSD episodes in patients with TBI and malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) requiring craniectomy.

Material and methods: 20 patients were included. A strip of 6 electrodes was placed in the perilesional cortex. Analysis of the number and duration of CSD episodes in the ECoG recording was performed.

Results: In four, of the eight ECoG recordings that was fully analyzed, CSD or CSD-like phenomena were identified with a variable frequency and duration.

Conclusions: Episodes of CSD and CSD-like phenomena are frequently detected in patients with MMCAI and TBI.

Key words:

Cortical spreading depression, ECoG, malignant middle cerebral artery infarction, brain metabolism, microdialysis, brain tissue oxygen pressure, traumatic brain injury.

Correspondencia

J. Sahuquillo Barris
Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
jsahuquillo@vhebron.net

Introducción

En el ictus isquémico y en los TCE, las lesiones tardías (secundarias) y no las inmediatas (primarias) son las que modifican de forma más significativa el pronóstico funcional de estos pacientes.

Las áreas de penumbra isquémica se definen en términos de flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) y de actividad eléctrica. Desde el punto de vista fisiopatológico definen áreas de tejido cerebral perilesional estructuralmente intactas pero con graves alteraciones metabólicas, cambios iónicos y en el contenido de agua del espacio intra y extracelular [1]. Este tejido es especialmente sensible y se deteriora ante cualquier acontecimiento adverso sobreañadido, ya tenga un origen intra- o extra-cerebral (hipoxia, anemia, hiper glucemia, etc). Los esfuerzos terapéuticos en las últimas dos décadas en el paciente neurocrítico se han dirigido a prevenir, detectar y tratar de forma rápida los acontecimientos adversos que pueden hacer que las zonas de penumbra progresen a áreas de tejido cerebral dañado de forma irreversible por fenómenos de apoptosis y/o de necrosis.

Los avances en la neurofisiología y en el procesamiento digital de las señales eléctricas cerebrales han objetivado una nueva fuente potencial de lesiones secundarias, derivadas de «fenómenos eléctricos» descontrolados de tipo no comicial en el tejido que circunda a las lesiones cerebrales agudas (isquémicas o traumáticas). Esto ha aportado nuevos conocimientos a la fisiopatología de estas lesiones al tiempo que ha abierto nuevas expectativas terapéuticas para estos pacientes.

En los últimos años algunos autores han rescatado el concepto de despolarización propagada o *cortical spreading depression* (CSD) y los fenómenos denominados CSD-like como una de las causas más frecuentes y menos estudiadas del deterioro metabólico del tejido cerebral en el paciente neurocrítico y en especial en pacientes con un TCE y con un ictus isquémico (2,3). Estas ondas —denominadas por algunos autores como *killer waves*— han demostrado también su relevancia fisiopatológica en la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) y en los déficits isquémicos diferidos (DIDs) que estos pacientes presentan y que son una de las primeras causas de discapacidad y muerte [4]. Una editorial reciente de Iadecola en *Nature Medicine*, destaca que en la etiología de los DIDs, atribuidos de una forma tradicional al vasoespasmó inducido por los efectos tóxicos de la sangre subaracnoidea, podrían influir otros factores hasta ahora mal perfilados [4]. En esta editorial se comenta la publicación del trabajo de Dreier et al. en el que se estudió la incidencia de fenómenos de despolarización en pacientes con una HSAa [5]. En este estudio se observó

que los fenómenos isquémicos están frecuentemente asociados a ondas de CSD [5].

El fenómeno denominado *cortical spreading depression* (CSD) fue descrito inicialmente por Leão en 1944 como un artefacto obtenido al intentar inducir crisis epilépticas mediante estimulación eléctrica en el córtex frontal del conejo [6,7]. Las CSD afectan al sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por una despolarización de la actividad sináptica y por la propagación de la onda de despolarización por la sustancia gris cortical acompañada de una redistribución masiva de los iones a nivel intra y extracelular. La característica fundamental de este fenómeno es su propagación por el neocórtex en forma de onda expansiva lenta [8]. Experimentalmente, la CSD es una respuesta inespecífica del córtex a un gran número de estímulos (estimulación eléctrica, isquemia, anoxia, traumatismos o a la infusión de potasio o glutamato) [8]. Aunque la CSD afecta a todo el SNC tiene una especial preferencia por el hipocampo y en especial por la región CA1 del mismo.[8,9]

En el electrocorticograma (ECoG) la CSD se detecta por una depresión súbita de la amplitud del registro eléctrico que se propaga en forma de «mancha de aceite» a una velocidad de 1-5 mm por minuto (Figura 1). Aunque en la literatura sobre el tema existe todavía una cierta confusión en la taxonomía, existe coincidencia en distinguir entre dos fenómenos claramente diferenciados: la CSD clásica y CSD-like, también denominados despolarizaciones peri-infárticas (PID).

La CSD clásica (CSD normóxica) se induce experimentalmente en el encéfalo no lesionado por estímulos mecánicos, eléctricos o químicos y no provoca muerte celular. El córtex afectado por este fenómeno presenta una oxigenación tisular inicialmente normal y un rFSC aumentado seguido de una moderada hipoperfusión en la fase de repolarización [8].

La PID o CSD-like tiene unas características similares a la CSD clásica pero se inicia de forma espontánea en las áreas de penumbra isquémica [10].

En este trabajo pretendemos describir la metodología y los resultados preliminares del estudio de CSD y CSD-like en un grupo piloto de pacientes con lesiones cerebrales agudas estudiados mediante sistemas de electrocorticografía (ECoG). Con este estudio pretendemos definir la frecuencia y características de estos episodios. La hipótesis que este estudio pretende verificar o refutar es que los fenómenos CSD-like son frecuentes en el córtex adyacente a las lesiones focales traumáticas y casi constantes en las áreas de penumbra isquémica en pacientes con infartos malignos de la arteria cerebral media (IMACM).

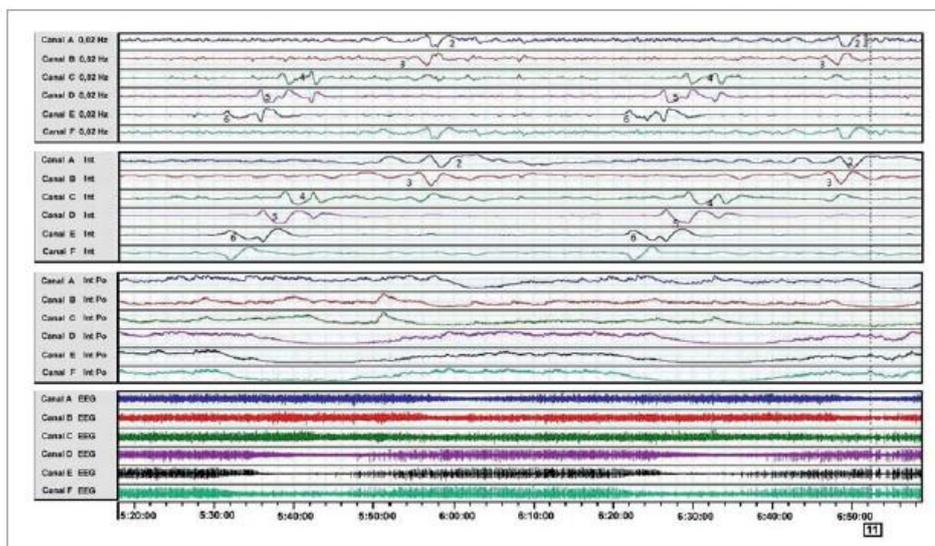


Fig. 1. Selección de 140 min de registro de ECoG de un paciente con TCEG. Registro bipolar: canal A (trazo azul) electrodos 1-2; canal B (rojo) 2-3, canal C (verde) 3-4, canal D (violeta) 4-5, canal E (negro) 5-6, canal F (turquesa) 6-1. Los seis canales superiores corresponden a la entrada de señal con un filtro de 0,02 Hz; los seis siguientes corresponden a la misma señal integrada; los 6 restantes a la integral de la potencia y los 6 canales inferiores a la señal EEG convencional (0,3-100 Hz). Se observan dos episodios de depresión propagada cortical (CSD) a las 05.32 h y a las 06.22 h, acompañados de cambios estereotipados en la línea de base (SPC). El número del electrodo indica el inicio de cada despolarización en oposición de fase.

I Material clínico y métodos

Todos los pacientes incluidos en este estudio ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Neurotraumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y fueron monitorizados de acuerdo a las pautas asistenciales existentes.

Para su entrada en el estudio, los pacientes deberán cumplir los siguientes Criterios de inclusión: 1) pacientes con un TCE grave en el que la TC cerebral objective lesiones intradurales tributarias de tratamiento quirúrgico o pacientes con un IMACM sometidos a craniectomía descompresiva; 2) edad entre 18 y 70 años; 3) consentimiento informado del familiar más cercano o representante legal del paciente aceptando las condiciones del estudio y sus potenciales riesgos. Criterios de exclusión: 1) pacientes en los que la monitorización invasiva esté contraindicada (trastornos de la coagulación, infecciones, etc.); 2) pacientes con midriasis bilateral arreactiva u otros signos clínicos que sugieran criterios de muerte cerebral; 3) ausencia de consentimiento informado por parte del representante legal del paciente.

El objetivo del tratamiento en pacientes con TCE es mantener una PIC inferior a los 20 mmHg mediante medidas te-

rapéuticas escalonadas. En los casos de hipertensión intracraneal refractaria y cuando no existen lesiones ocupantes de espacio con un volumen significativo, los pacientes son tratados mediante craniectomía descompresiva.

Los pacientes con un IMACM son tratados mediante un protocolo consensuado que incluye básicamente la monitorización rutinaria utilizada en los TCE graves, además de la práctica de una hemicraniectomía descompresiva en aquellos pacientes que presenten una desviación de la línea media superior o igual a 5 mm y/o una PIC superior a 20 mmHg.

A los pacientes incluidos, además de la monitorización rutinaria, se procedió a colocar durante el acto quirúrgico una tira subdural de ECoG (Figura 2). Su colocación se efectuó una vez completada la evacuación de la lesión (TCE) (Figura 3) o completada la craniectomía descompresiva en los pacientes con un IMACM. Se trata de una tira de silicona (Figura 3), diseñada para la cirugía de la epilepsia, de 6 electrodos de platino de 5 mm de diámetro, cuyos centros están situados a 10 mm de distancia uno de otro (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). El electrodo número 1, se colocó sobre cór-

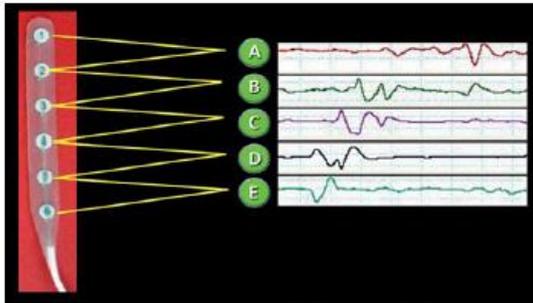


Fig. 2. Fotografía de la tira subdural de 6 electrodos utilizada para el estudio. La manta cortical, consiste en una tira de silicona de seis electrodos de platino la cual se coloca en el córtex cerebral del paciente (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). Cada electrodo tiene un diámetro de 5 mm, cuyos centros distan 10 mm. El electrodo 1 es el de referencia y se coloca en la zona más alejada de la lesión. Por el contrario el electrodo 6 se posiciona adyacente a la contusión o a la zona infartada. En esta figura también se representan los 5 canales de registro, A, B, C, D y E. Cada uno de ellos se corresponde con la señal captada entre dos electrodos consecutivos.

tex viable adyacente a la zona de resección en el caso de contusiones y en la zona peri-infártica en los pacientes con IMACM. El cable procedente de la tira de electrodos se tunelizó subcutáneamente, exteriorizándolo siempre de forma que pueda retirarse sin necesidad de reabrir la herida una vez terminada la monitorización.

Los electrodos del ECoG son conectados al preamplificador (Octal Bioamplifier, ML138, ADInstruments, New South Wales, Australia) y éste a su vez, al integrador de señales. Con este montaje se obtiene un registro bipolar de cinco canales (A= 1-2, B= 2-3, C= 3-4, D= 4-5 y E=5-6) que se muestran de forma continua en la pantalla de un PC con el *software* LabChart 7.1 instalado (ADInstruments, New South Wales, Australia) (Figura 3). Con este procedimiento se consigue monitorizar aproximadamente 4 cm de córtex perilesional. Las condiciones de obtención, amplificación y registro de la señal son las publicadas por Fabricius et al. y validadas por el consorcio COSBID [10].

Para el análisis del ECoG se aplicó el protocolo publicado por Fabricius et al. y validado por el COSBID [10], se-

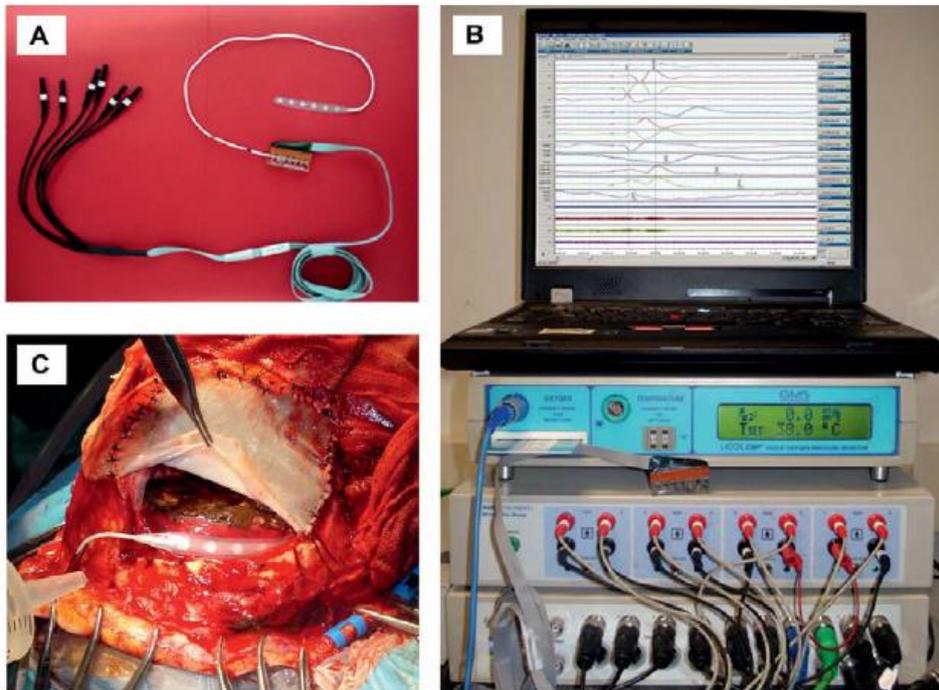


Fig. 3. Sistema de conexión de la tira subdural al equipo de registro y situación craneal de la manta en un paciente intervenido de una contusión cerebral frontal izquierda.

gún el cual la señal de ECoG registrada en cada uno de los 5 canales A, B, C, D y E fue tratada mediante 4 funciones matemáticas diferentes, obteniendo un total de 20 canales de análisis: canales de análisis 1, 6, 11 y 16 correspondientes a la señal A de registro; canales de análisis 2, 7, 12 y 16 correspondientes a la señal B de registro, y así sucesivamente. El análisis de todos los registros fue interpretado por M. Fabricius, neurofisiólogo del Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark.

Cada uno de los episodios de CSD identificables por la variación de la señal convencional EEG (canales 16-20) fueron realizados obteniendo la integración de la potencia (canales 11-15) y se correlacionaban con deflexiones lentas y estereotipadas (*slow potential changes* = SPC) identificables en oposición de fase (canales 1-10). Se consideró la presencia de un CSD cuando se observó una reducción > 50 % de la potencia integrada durante > 2 min en al menos uno de los canales con un retraso de 0,5-20 min entre electrodos, con relativa conservación y recuperación gradual posterior de la actividad de fondo.

Se consideró PID cuando se observó al menos 2 episodios estereotipados de CSD sin haber alcanzado apenas la recuperación de la actividad de fondo. Se etiquetó el episodio de CSD/PID en caso de cumplir criterios mixtos de CSD o bien de PID en diversos canales. En todos los pacientes se definieron los parámetros TDDMIN y TDDMAX. Cada CSD se detecta al comienzo de una despolarización que se propaga en cada uno de los canales consecutivos del registro de ECoG. Cada episodio se caracteriza por una depresión en el registro que se recupera en un tiempo determinado y que define la duración de la despolarización. En cada ellos se determina: 1) el tiempo de la despolarización en el canal de

menor duración (despolarización más rápida) y 2) el tiempo de la despolarización con la máxima duración (despolarización más lenta). La TDDMIN se calcula sumando el tiempo de las despolarizaciones más rápidas de cada CSD y el TDDMAX se calcula sumando el tiempo de las despolarizaciones más lentas de cada CSD.

Análisis estadístico

El análisis estadístico esta fase del estudio fue exclusivamente descriptivo. En todos los casos se evaluó la distribución normal o no-normal de las variables cuantitativas mediante el método de Shapiro-Wilks. Para el análisis estadístico, los días se expresaron en el horario de 24 horas. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o desde el traumatismo hasta las 24 horas del mismo día se consideró para el análisis estadístico como DIA 0. En las variables continuas los estadísticos de resumen serán la N, la media, la desviación estándar, la mediana, el primer y tercer cuartil, y los valores mínimo y máximo.

Resultados

Se describe el análisis completo de ECoG de ocho pacientes, la base del estudio que aquí se presenta. En la Tabla 1 se presentan la información clínica de estos pacientes.

El análisis del ECoG se resume en la Tabla 2. En cuatro de estos pacientes se observaron episodios de CSD o CSD-like de duración y frecuencias muy variables (1, 2, 34 y 35 episodios).

El paciente 1, el cual sufrió un IMACM izquierdo, presentó 34 episodios de CSD en un registro total de 156,9 horas, con un TDDMIN de 433,3 minutos y TDDMAX de 1528,3 minutos. Estas despolarizaciones se detectaron entre el tercer y el séptimo día tras la lesión (84 horas y 240

Tabla 1. Información clínica de los ocho pacientes analizados. TC inicial según la clasificación de Marshall: II, III, IV, V, VI. GCS: escala de Glasgow 3-15. GOSE: 3-8. *Media (desviación estándar) y **Mediana (Máximo-Mínimo)

Nº	Edad*	Sexo	Lesión	GCS inicial**	Clasificación TC Inicial	Gosc 6 Meses*
1	51	hombre	IMACM-I	15	IMACM-I	3
2	59	mujer	IMACM-D	15	IMACM-D	3
3	60	mujer	IMACM-D	9	IMACM-D	3
4	46	hombre	TCE	15	VI	1
5	44	mujer	IMACM-I	11	IMACM-I	3
6	37	hombre	TCE	15	VI	4
7	38	hombre	TCE	3	VI	4
8	50	hombre	IMACM-I	Desconocido	IMACM-I	3
				48,1 ± 8,6	15 (15-3)	3 ± 0,9

Tabla 2. Análisis de los datos de ECoG. N: número de casos, CSD: *cortical spreading depression*. TDDMIN: *total duration of depression-minimal*. TDDMAX: *total duration of depression – maximal*, min: minutos; *Media (desviación estándar); **Mediana (Máximo-Mínimo)

Nº	CSD	TDDMIN (min)**	TDDMAX (min)**	MONITORIZACIÓN (horas)*
1	34	433,3	1528,3	156,9
2	2	10,2	12,9	143,1
3	35	653,6	1129,7	161,9
4	0	No aplicable	No aplicable	91,5
5	0	No aplicable	No aplicable	143
6	1	5,12	8,3	93,2
7	0	No aplicable	No aplicable	144,9
8	0	No aplicable	No aplicable	150,3
		221,75 (10,2-653,6)	571,3 (8,3-1528,3)	135,6 ± 27,5

horas post-accidente, respectivamente), con intervalos de tiempo y frecuencia muy variables. Este paciente presentó además 10 episodios de crisis comiciales subclínicas con una duración total de 41 minutos.

El paciente 2, en cambio, tras ingresar por un IMACM derecho, tan sólo presentó, tras un tiempo de monitorización total de 143 horas, 2 episodios de CSD. El primero se produjo 51 horas tras el ictus y el segundo 3 horas más tarde (54 horas post-accidente). En este caso, la duración de las despolarizaciones fue de TDDMIN 10,2 minutos y TDDMAX 12,9 minutos.

El siguiente paciente en el que se detectaron CSD fue el ingreso número 3 (IMACM derecho). En él se detectaron 35 episodios de CSD en un tiempo total de 162 horas. El TDDMIN se estimó en 653,6 minutos y el TDDMAX en 1129,7 minutos. La primera despolarización se produjo tres días más tarde a la detección del IMACM (76 horas tras la lesión). En estas primeras 76 horas después del IMACM es cuando se observaron la mayoría de los episodios –hasta 16 CSD–, y continuaron produciéndose una semana después del ictus. En este paciente, el TDDMIN fue de 653,6 minutos y el TDDMAX 1129,7 minutos. A diferencia del primer paciente, en ninguno de los casos anteriores se manifestaron crisis comiciales subclínicas.

El cuarto caso en el que se registraron episodios CSD-like fue el paciente 6, quien había sufrido un TCE grave con un hematoma subdural agudo izquierdo, un deterioro rápido del nivel de conciencia, acompañada de anisocoria y bradicardia que requirió intubación orotraqueal. Durante las 93 horas de monitorización tan sólo se observó un episodio, 8 horas después del traumatismo. En este caso, las despolarizaciones tuvieron una duración de TDDMIN 5,1 minutos y un TDDMAX de 8,2 minutos.

Discusión

Nuestro estudio debe considerarse un estudio piloto en un grupo reducido de pacientes afectados de patología neurológica aguda (TCE o infarto maligno). La mitad de ellos presentaron durante su curso clínico episodios de CSD o CSD-like lo que indica la elevada frecuencia de estas anomalías eléctricas en los pacientes con lesiones cerebrales agudas. A pesar de la distinta distribución y duración, todos los episodios detectados en nuestros pacientes fueron considerados clínicamente relevantes. Con las limitaciones que nuestro estudio presenta en el tamaño muestral, la incidencia de estos fenómenos coincide con la detectada por otros autores. Diversos grupos han objetivado de forma inequívoca la existencia de fenómenos de CSD y CSD-like repetitivos en pacientes con un TCE, HSA e ictus isquémico [11,12]. Sin embargo, su incidencia no es universal, apareciendo con una frecuencia de entre el 50-60%, dependiendo del tipo de patología estudiada [11,12].

La limitación más importante de todos estos estudios –incluido el nuestro– es que los pacientes estudiados han sido siempre pacientes que han sido intervenidos mediante una craneotomía, con lo cual la verdadera frecuencia de estos fenómenos es todavía incierta.

A nivel neuronal la CDS se caracteriza por una despolarización hasta un potencial de membrana de casi cero, lo que se logra mediante la combinación de un gradiente electroquímico reducido de potasio y la apertura de canales del sodio. Los fenómenos CSD-like aparecen espontáneamente en las áreas de penumbra isquémica en modelos de oclusión de la ACM en babuinos, gatos y ratas. La ligadura de la ACM en la rata demuestra de forma inequívoca que el incremento del volumen del infarto es una función lineal del número de PIDs [13] y que la frecuencia de

CSD-like es un factor independiente de la viabilidad final del tejido cerebral lesionado [14]. En modelos de isquemia, el tamaño final del infarto guarda una estrecha correlación con el número de episodios CSD-like detectados en la zona de penumbra [14]. Estos fenómenos son especialmente deletéreos para el tejido cerebral por la reducción del rFSC en la región afectada. Este es el mecanismo más relevante en la expansión del *core* del infarto [15]. Esta hipoperfusión se asocia a la despolarización inicial y a la propagación de la onda generada [14]. Por otra parte, recientemente Nakamura et al. han demostrado en animales lisencefálicos que la propagación de las ondas de despolarización son repetitivas y suelen hacerlo de forma circular alrededor de las lesiones isquémicas [16]. Cada episodio de despolarización genera un importante estrés metabólico asociado a la propagación. La CSD-like se caracteriza por una depleción significativa de los niveles de glucosa en el tejido afectado. Parkin et al. demostraron este fenómeno en hematomas traumáticos [17]. En pacientes con TCE existe una clara relación entre el número de ondas de despolarización y la depleción de glucosa y la hipoglucemia tisular se asocia a un peor resultado neurológico [17]. En el ictus isquémico el término Peri-infarct depolarization (PID) describe este mismo fenómeno en las áreas de penumbra isquémica, habiéndose demostrado que el número de PIDs deteriora el tejido estructuralmente intacto favoreciendo su evolución a la necrosis por el estrés metabólico al que se ve sometido el tejido cerebral isquémico que sufre estos episodios.

Los fenómenos CSD/SCD-like cuando se inducen en un tejido cerebral sano, y con una perfusión normal, no inducen estrés metabólico persistente ni lesión celular. De hecho, la inducción de este fenómeno en animales sanos puede actuar incluso como un mecanismo neuroprotector de una forma similar a los fenómenos de preconditionamiento [18,19]. Sin embargo, la situación cambia cuando afectan a una región cerebral en la que existen situaciones de estrés metabólico o un tejido cerebral vulnerable (traumatismo, HSA o isquemia). En estos casos, estos fenómenos exacerbaban la lesión celular y aumentan el volumen final de tejido necrótico. Sus efectos deletéreos son debidos al enorme coste metabólico que supone para el encéfalo –con unas reservas energéticas y/o un flujo sanguíneo ya comprometidos–, el restablecimiento del equilibrio iónico.

Takano et al. en un estudio de gran relevancia, aporta evidencia experimental de las CSD y CSD-like contribuyen a expandir las lesiones secundarias en los TCE y en los ictus isquémicos. Estos autores demuestran que las ondas CSD clásicas, inducidas por potasio en animales, se asocian a

una hipoxia tisular severa con depleción de NADH en el córtex por donde ésta se propaga [20]. Esta hipoxia se acompaña con zonas parcheadas de incrementos del NADH sugestivos de hipermetabolismo[20]. Este estudio sugiere que incluso los fenómenos CSD clásicos producen importantes alteraciones metabólicas, de causa probablemente hipermetabólica. Este hipermetabolismo se produciría como consecuencia de la activación de las bombas iónicas necesarias para restaurar la homeostasis del tejido cerebral afectado y repolarizar las neuronas.

Se ha demostrado que los CSD-like inducen cambios en la expresión génica, estimulan la expresión de factores del crecimiento, de neurotransmisores excitadores y de mediadores de respuesta inflamatoria tales como la IL-1-, y el TNF- y de metaloproteasas de matriz (MMPs) [9]. Las MMPs son una familia de proteasas neutras con gran capacidad lesiva cuando se sobreexpresan en lesiones del SNC. La sobreexpresión de MMPs, y en especial de las denominadas gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), está implicada en diversos procesos tales como: 1) degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, 2) invasión del tejido nervioso por células del torrente sanguíneo y 3) activación de citocinas y de sus receptores [9]. En un estudio reciente, nuestro grupo ha demostrado que la gelatinasa A se sobreexpresa a nivel sistémico y cerebral después de un TCE moderado o grave. Las gelatinasas tienen como sustrato el colágeno tipo IV, la laminina y la fibronectina, todos ellos componentes de la membrana basal. Estudios experimentales demuestran que los fenómenos CSD-like incrementan los niveles de MMP-9 [9]. En modelos experimentales murinos de TCE, los cambios en la MMP-9 se detectaron 15 minutos después del traumatismo mediante zimografía in situ; a las 6 horas de la lesión el incremento de MMP-9 se detectó por zimografía convencional, manteniéndose elevadas durante 48 horas en el hemisferio lesionado [9]. Estos hallazgos coinciden con nuestras observaciones efectuadas en pacientes con TCE y microdiálisis de alta resolución [21]. Debido a su impacto sobre la BHE la sobre-expresión de MMP-9 puede facilitar el edema cerebral y el paso de moléculas del espacio intravascular al intersticio cerebral después de episodios persistentes de CSD-like.

En el TCE y en el AVC isquémico masivo se produce una fase de deterioro diferido que a menudo se asocia a edema cerebral refractario al tratamiento y a un aumento significativo de la mortalidad y a un peor pronóstico funcional. La causa y los mecanismos implicados en este deterioro permanecen sin clarificar aunque es altamente probable que los fenómenos CSD-like contribuyan de forma signifi-

cativa a este deterioro. Hasta la fecha, los fenómenos de CSD-like han sido observados en pocos pacientes y su perfil metabólico ha sido poco estudiado en humanos. Nuestros datos preliminares confirman que estos fenómenos son frecuentes, aunque no constantes, después de un TCE y un infarto maligno.

Las CSD-like contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral, y no son simples epifenómenos en la lesión cerebral traumática ni en el ictus isquémico. La repercusión metabólica de estos fenómenos aumentaría el reclutamiento de las zonas de penumbra al tejido necrótico. Una mejor definición del perfil temporal de estos episodios y de los factores gatillo en series más grandes de pacientes podría definir una nueva diana terapéutica, ya que el bloqueo de las CSD y las CSD-like a nivel experimental se correlaciona de una forma clara con una mayor supervivencia del tejido cerebral dañado en todos los modelos de lesión cerebral aguda.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), número PI080480 y por la beca de FUNDACIÓN MAPFRE correspondiente a 2008 concedidas al Dr. J. Sahuquillo. MA. Merino es beneficiaria de una beca pre-doctoral AGAUR de la Generalitat de Cataluña (PI051092). **I**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007;6:258-68.
2. Strong AJ, Boutelle MG, Vespa PM, Bullock MR, Bhatia R, Hashemi P. Treatment of critical care patients with substantial acute ischemic or traumatic brain injury. *Critical Care Med* 2005;33:2147-9.
3. Strong AJ, Dardis R. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* 2005;30:3-49.
4. Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nature Med* 2009;15:1131-2.
5. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132:1866-81.
6. Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Neurophysiol* 1944;7:391-6.
7. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *Neurophysiol* 1944;7:359-90.
8. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001;81:1065-96.
9. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Inv* 2004;113:1447-55.
10. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006;129:778-90.
11. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006;129: 3224-37.
12. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002;33:2738-43.
13. Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport* 1993;4:709-11.
14. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 1996;16:202-13.
15. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, Virley DJ, Lloyd A, Irving EA, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* 2007;130:995-1008.
16. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sue M, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 2010;133:1994-2006.
17. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2005;25:402-13.
18. Kobayashi S, Harris VA, Welsh FA. Spreading depression induces tolerance of cortical neurons to ischemia in rat brain. *J Cerebral Blood Flow Metabol: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1995;15:721-7.

19. Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, Viggiano A, Minucci S, Monda M, et al. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1alpha, and LDH-A. *Neurosci* 2008.
20. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nature neurosci* 2007;10:754-62.
21. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca MA, Riveiro M, Montaner J. Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intens Care Med* 2008;34:1384-92.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.

Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas. Resultados de un estudio piloto.

M. Sueiras, J. Sahuquillo, B. García-López, A. Sánchez-Guerrero, M.A. Poca, E. Santamarina, M. Riveiro, M. Fabricius, A.J. Strong.

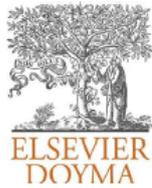
Med Intensiva 2014 Oct 38(7): 413-421. PMID 24342071.

DOI: 10.1016/j.medin.2013.09.008

Copyright © 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC.

Reproducido con permiso:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.09.008>



ORIGINAL

Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas. Resultados de un estudio piloto



M. Sueiras^{a,b}, J. Sahuquillo^{b,c,*}, B. García-López^a, Á. Sánchez-Guerrero^b, M.A. Poca^{b,c}, E. Santamarina^d, M. Riveiro^{b,e}, M. Fabricius^f y A.J. Strong^g

^a Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Institut Fundació de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Copenhagen, Dinamarca

^g Department of Neurosurgery, King's College, London, Reino Unido

Recibido el 27 de mayo de 2013; aceptado el 29 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Despolarización propagada;
Electrocorticografía;
Infarto maligno de la arteria cerebral media;
Metabolismo cerebral;
Microdiálisis;
Presión tisular de oxígeno;
Traumatismo craneoencefálico

Resumen

Objetivos: Determinar la frecuencia y duración de episodios de despolarización cortical propagada (CSD y CSD-like) en pacientes con lesiones por traumatismo craneoencefálico (TCE) e infartos malignos de la arteria cerebral media (IMACM) que requirieron craneotomía.

Diseño: Estudio descriptivo-observacional desarrollado durante 19 meses.

Ámbito: Pacientes neurocríticos.

Pacientes: Estudio realizado en 16 pacientes (9 IMACM y 7 TCE graves) que requirieron tratamiento quirúrgico.

Intervenciones: Colocación de una tira de 6 electrodos en el córtex perilesional para el registro continuo de electrocorticografía (ECoG).

Variables de interés principales: En todos los casos se determinó la hora, el número y la duración de los episodios de CSD y CSD-like detectados.

Resultados: De los 16 registros de ECoG analizados, 9 presentaron fenómenos CSD y CSD-like, de duración y frecuencias muy variables.

Conclusiones: Los episodios de CSD y CSD-like se detectan con frecuencia en el córtex en las regiones de penumbra isquémica y/o traumática de pacientes con un IMACM que han requerido craneotomía descompresiva o afectados de un TCE con contusiones cerebrales.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sahuquillo@neurotrauma.net (J. Sahuquillo).

KEYWORDS

Cortical spreading depolarization;
Electrocorticography;
Malignant middle cerebral artery infarction;
Brain metabolism;
Microdialysis;
Brain tissue oxygen pressure;
Traumatic brain injury

Cortical spreading depolarization phenomena in patients with traumatic and ischemic brain injuries. Results of a pilot study

Abstract

Objectives: To determine the frequency and duration of cortical spreading depolarization (CSD) and CSD-like episodes in patients with traumatic brain injury (TBI) and malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) requiring craniotomy.

Design: A descriptive observational study was carried out during 19 months.

Setting: Neurocritical patients.

Patients: Sixteen patients were included: 9 with MMCAI and 7 with moderate or severe TBI, requiring surgical treatment.

Interventions: A 6-electrode subdural electrocorticographic (ECoG) strip was placed onto the perilesional cortex.

Main variables of interest: An analysis was made of the time profile and the number and duration of CSD and CSD-like episodes recorded from the ECoGs.

Results: Of the 16 patients enrolled, 9 presented episodes of CSD or CSD-like phenomena, of highly variable frequency and duration.

Conclusions: Episodes of CSD and CSD-like phenomena are frequently detected in the ischemic penumbra and/or traumatic cortical regions of patients with MMCAI who require decompressive craniectomy or of patients with contusional TBI.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El ictus y el traumatismo craneoencefálico (TCE) constituyen causas de discapacidad funcional importante. Las lesiones tardías (secundarias) y no las inmediatas (primarias) son las que modifican de forma más significativa el pronóstico funcional de estos pacientes. En ambos casos, el objetivo terapéutico en la fase aguda debe ir dirigido a rescatar el tejido potencialmente recuperable, correspondiente a las áreas de penumbra.

Las áreas de penumbra isquémica se definen como áreas de tejido cerebral perilesional estructuralmente intactas pero con graves alteraciones metabólicas, y en el contenido del espacio intra y extracelular¹. Este tejido es especialmente sensible y se deteriora ante cualquier acontecimiento adverso sobreañadido. Los esfuerzos terapéuticos en las últimas 2 décadas en el paciente neurocrítico se han dirigido a prevenir, detectar y tratar de forma rápida los acontecimientos adversos que pueden hacer que las zonas de penumbra progresen a áreas de tejido cerebral dañado de forma irreversible por fenómenos de apoptosis y/o de necrosis.

En los últimos años algunos autores han rescatado el concepto de despolarización propagada o *cortical spreading depression* (CSD) y los fenómenos denominados CSD-like como una de las causas más frecuentes y menos estudiadas del deterioro metabólico del tejido cerebral en el paciente neurocrítico²⁻⁵ y en especial en pacientes con un TCE y con un ictus isquémico^{2,3}. El fenómeno denominado CSD fue descrito inicialmente por Leão en 1944 al intentar inducir crisis epilépticas mediante estimulación eléctrica en el córtex frontal del conejo^{6,7}. Este fenómeno eléctrico se caracteriza por una despolarización de la actividad sináptica y por la propagación de la onda de despolarización por la sustancia gris cortical acompañada de una redistribución masiva de los iones a nivel intra y extracelular. La característica fundamental de este fenómeno es su propagación por el neocórtex en forma de onda expansiva lenta⁸. Experimentalmente, la CSD es una respuesta inespecífica del córtex a un

gran número de estímulos (isquemia, anoxia, traumatismos o infusión de potasio o glutamato)⁸. Aunque la CSD afecta a todo el sistema nervioso central, tiene una especial preferencia por el hipocampo y en especial por la región CA1^{8,9}.

En el electrocorticograma (ECoG) la CSD se detecta por una depresión súbita de la amplitud del registro eléctrico que se propaga a una velocidad de 1-5 mm/min. Aunque en la literatura sobre el tema hay todavía una cierta confusión en la taxonomía, existe coincidencia en distinguir entre 2 fenómenos claramente diferenciados: la CSD clásica y los fenómenos CSD-like, también denominados despolarizaciones periinfárticas (PID, del inglés *peri-infarct depolarization*).

La CSD clásica (CSD normóxica) se induce experimentalmente en el encéfalo no lesionado por estímulos mecánicos, eléctricos o químicos y no provoca muerte celular. El córtex afectado por este fenómeno presenta una oxigenación tisular inicialmente normal y un flujo sanguíneo cerebral regional aumentado, seguido de una moderada hipoperfusión en la fase de repolarización⁸. La PID o CSD-like tiene unas características similares a la CSD clásica, pero se inicia de forma espontánea en las áreas de penumbra isquémica¹⁰.

En este trabajo pretendemos describir la metodología y los resultados preliminares del estudio de los fenómenos CSD y CSD-like en un grupo piloto de pacientes con TCE o infarto maligno de la arteria cerebral media (IMACM) estudiados mediante ECoG, definiendo la frecuencia y características de estos fenómenos.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional llevado a cabo por la Unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), con la participación multidisciplinar de los Servicios de Neurofisiología Clínica, Medicina Intensiva, Neurorrehabilitación y, en paralelo, con otras líneas de investigación de la Unidad de Neurovascular de este centro. Los pacientes incluidos en

este estudio forman parte del estudio multicéntrico internacional *CoOperative Study on Brain Injury Depolarisations* (COSBID). El proyecto fue valorado y aceptado por el Comité de Ética del HUVH (PI080480).

Durante un periodo de 19 meses (02/2009–08/2010) se incluyeron 16 pacientes consecutivos que cumplieron los siguientes requisitos: A) *Criterios de inclusión*, 1) pacientes con un TCE en el que la tomografía computarizada cerebral objetivó lesiones intradurales tributarias de tratamiento quirúrgico o pacientes con un IMACM sometidos a craniectomía descompresiva; 2) edad entre 18 y 70 años; 3) consentimiento informado del familiar más cercano o representante legal del paciente aceptando las condiciones del estudio y sus potenciales riesgos. B) *Criterios de exclusión*, 1) pacientes en los que la monitorización invasiva estaba contraindicada (trastornos de la coagulación, infecciones, etc.); 2) pacientes con midriasis bilateral arreactiva u otros signos clínicos que sugirieran criterios de muerte cerebral.

Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes con un TCE incluidos fueron tratados de acuerdo con los protocolos asistenciales aprobados que ya se aplican en nuestra unidad y que siguen las pautas descritas en las guías de práctica clínica actualizadas en 2007 por la *Brain Trauma Foundation*¹¹. El objetivo del tratamiento es mantener una presión intracraneal (PIC) inferior a los 20 mmHg mediante medidas terapéuticas escalonadas. En los casos de hipertensión intracraneal refractaria, y cuando no existen lesiones ocupantes de espacio con un volumen significativo, los pacientes son tratados mediante craniectomía descompresiva.

Los pacientes con un IMACM fueron tratados mediante un protocolo consensuado que incluye básicamente la monitorización sistemática utilizada en los TCE graves, además de la práctica de una hemicraniectomía descompresiva en aquellos pacientes que presenten una desviación de la línea media ≥ 5 mm y/o una PIC > 20 mmHg. De forma rutinaria no se administraron fármacos antiép[é]pticos profilácticos.

Para la sedación farmacológica se utilizó midazolam en aquellos casos con una PIC < 20 mmHg y/o que presentaron inestabilidad hemodinámica o hipotensión (tensión arterial sistólica < 90 mmHg). En los enfermos con PIC > 20 mmHg y estables hemodinámicamente la sedación alternativa fue propofol.

Todos estos pacientes requirieron monitorización invasiva sistemática con sensores de presión tisular de oxígeno (PtiO₂) y microdiálisis cerebral de acuerdo con los protocolos asistenciales de nuestra unidad. Además también se efectuó una monitorización específicamente diseñada para este estudio mediante ECoG continua.

Monitorización sistemática

Todos los pacientes incluidos en este estudio ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología del HUVH y fueron monitorizados sistemáticamente de acuerdo con las pautas asistenciales existentes, que incluyen siempre la monitorización de la presión arterial media y la colocación de un sensor de PIC, un catéter retrógrado en el bulbo de la yugular, un sensor de PtiO₂ y un catéter de microdiálisis cerebral en el área de penumbra. La recogida de datos de

los monitores se realizó mediante un sistema informatizado ya disponible en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos que permite la integración simultánea de 16 señales analógicas (ML880 PowerLab 16/30, ADInstruments, New South Wales, Australia).

Monitorización específica para el estudio

A los pacientes incluidos, además de la monitorización convencional, se procedió a colocar durante el acto quirúrgico una tira subdural de ECoG con una serie de 6 electrodos de platino de 5 mm de diámetro, cuyos centros están situados a 10 mm de distancia uno de otro (Wylar 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, EE. UU.) (fig. 1). Después de implantar los catéteres y los electrodos de ECoG, se practicó siempre una tomografía computadorizada de control para comprobar la correcta colocación de los sistemas de monitorización. Para minimizar los riesgos de infección, la monitorización se mantuvo un máximo de 7 días. La inserción de los electrodos de ECoG se efectuó una vez completada la evacuación de la lesión o la craniectomía descompresiva en los pacientes con un IMACM.

Después de completar la hemostasia, se colocó la tira de silicona con los electrodos en el córtex perilesional. El electrodo número 1 se colocó sobre córtex viable adyacente a la zona de resección, en el caso de contusiones, y en la zona periinfártica en los pacientes con IMACM. El cable se tunelizó subcutáneamente, exteriorizándolo de forma que pudiera retirarse sin necesidad de reabrir la herida una vez finalizada la monitorización. Se utilizó un electrodo de aguja de platino (Vysis) como electrodo de referencia, que se insertó subcutáneamente a nivel mastoideo, y un electrodo de superficie autoadhesivo (Vysis) como electrodo de tierra, colocado en región dorsal del hombro, ambos ipsilaterales a la craniectomía. Con este procedimiento se consiguió monitorizar aproximadamente 4 cm de córtex perilesional.

Los electrodos de ECoG se conectaron al preamplificador (Octal Bioamplifier, ML138, ADInstruments, Australia) y este a su vez al integrador de señales. En cada registro se adquirieron 8 señales ECoG: 6 de los canales correspondían a registros bipolares (A = 1-2, B = 2-3, C = 3-4, D = 4-5, E = 5-6 y

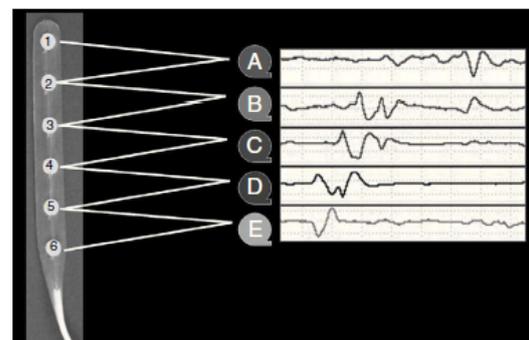


Figura 1 Tira de silicona con serie de 6 electrodos de platino (Wylar 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, EE. UU.). Registro bipolar: canal A = 1-2; canal B = 2-3; canal C = 3-4; canal D = 4-5; canal E = 5-6; canal F (adicional) = 6-1.

F= 6-1) (fig. 1) y 2 a registros referenciales (G= 2-ref, H= 5-ref), de acuerdo con el protocolo publicado por Fabricius et al.¹⁰ y validado por el COSBID.

En la pantalla de la estación de registro –PC con instalación del software LabChart (ADInstruments, Australia)– se visualizó la monitorización continua poligráfica correspondiente a los 6 canales bipolares en serie, la PtiO₂, la presión arterial, la temperatura y la PIC.

Análisis electrocorticográfico

Para el análisis ECoG se aplicó el protocolo de análisis publicado por Fabricius et al.¹⁰ y validado por el COSBID. Considerando las posibilidades iniciales de visualización en pantalla del programa LabChart de 16 canales en el momento en que se diseñó el estudio y que las condiciones técnicas en alguno de los canales no siempre fue óptima o se deterioró durante el transcurso de la monitorización, se seleccionan 4 de los registros bipolares de mayor calidad para llevar a cabo el análisis cuantificado ECoG.

La señal ECoG registrada en cada uno de los 4 canales seleccionados (A, B, C, D) fue tratada mediante 4 funciones matemáticas diferentes, obteniendo un total de 16 canales de análisis (fig. 2).

Cada uno de los episodios de CSD identificables por la variación de la señal convencional EEG (canales 13-16) fueron realizados obteniendo la integración de la potencia (canales 9-12) y se correlacionaban con deflexiones lentas y estereotipadas (SPC, del inglés *slow potential change*) (canales 1-8). Se consideró la presencia de un episodio de CSD cuando se observó una reducción > 50% de la potencia integrada durante más de 2 min en al menos uno de los canales con un retraso de 0,5-20 min entre electrodos,

con posterior recuperación gradual de la actividad de fondo a la situación basal (fig. 2). Se consideró la presencia de un evento PID cuando se observaron al menos 2 episodios estereotipados de CSD sin haber alcanzado apenas la recuperación de la actividad de fondo. Se etiquetó el episodio de CSD/PID en caso de cumplir criterios mixtos de CSD o de PID en diversos canales.

En función de los criterios neurofisiológicos definidos por Fabricius et al.¹⁰ se cuantificó el número de CSD, de PID y de CSD/PID. Se hizo constar el día y hora en que tuvieron lugar estos fenómenos y se calculó la duración, canal por canal, de cada uno de los eventos.

En todos los pacientes se definieron los parámetros tiempo de despolarización mínima y tiempo de despolarización máxima. El tiempo de despolarización mínima se calculó sumando las duraciones menores para cada uno de los fenómenos CSD, es decir, la del canal de menor duración, y el tiempo de despolarización máxima se calculó sumando las duraciones de mayor valor para cada una de las CSD. También se calculó el índice de despolarización (cociente entre la duración total de las despolarizaciones y la duración total del registro).

Evaluación del resultado neurológico

El resultado neurológico de los pacientes incluidos en el estudio se evaluó a los 6 meses (180 ± 10 días) de la lesión, de acuerdo con la *Extended Glasgow Outcome Scale*¹².

Análisis estadístico

El análisis estadístico del estudio fue exclusivamente descriptivo. En todos los casos se evaluó la distribución normal o

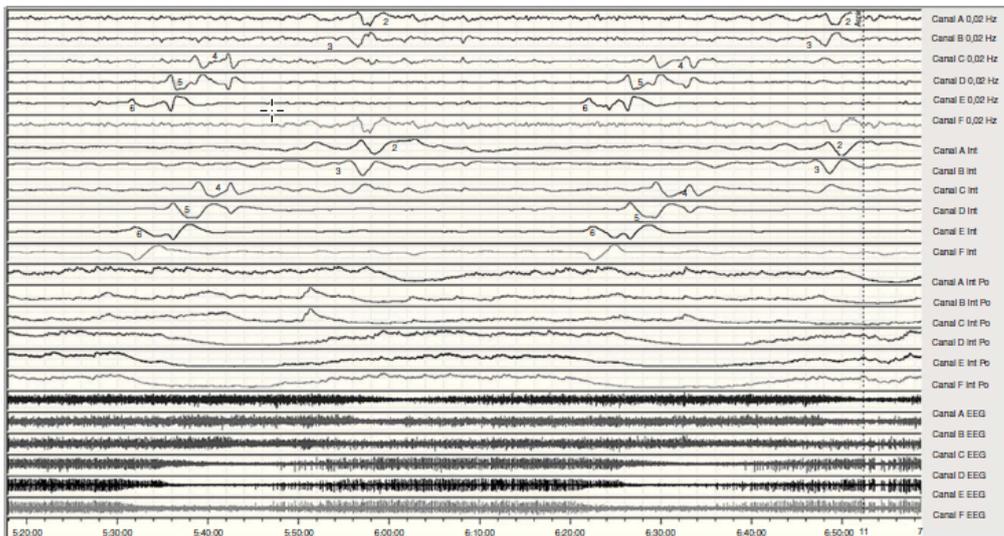


Figura 2 Selección de 140 min del registro ECoG de un paciente afecto de TCE. Registro bipolar (4 series de 6 canales): canal A = electrodos 1-2; canal B = 2-3; canal C = 3-4; canal D = 4-5; canal E = 5-6; canal F = 6-1. Se observan 2 episodios de CSD a las 5:32 h y a las 6:22 h, caracterizados por cambios estereotipados en la línea de base (SPC). Los números indican el electrodo que recoge la despolarización.

Tabla 1 Información clínica de los pacientes analizados

N	Edad	Sexo	Lesión	GCS inicial	Clasificación TC inicial	Tiempo lesión-craniectomía (h)	GOS-E 6 meses
1	51	H	IMACM-I	15	IMACM-I	76,00	3
2	59	M	IMACM-D	15	IMACM-D	44,00	3
3	60	M	IMACM-D	9	IMACM-D	43,00	3
4	46	H	TCE	15	TCDB-VI	27,60	1
5	44	M	IMACM-I	11	IMACM-I	81,00	3
6	37	H	TCE	15	TCDB-VI	11,00	6
7	38	H	TCE	3	TCDB-VI	9,65	6
8	56	H	IMACM-I	11	IMACM-I	28,75	3
9	50	H	IMACM-I	10	IMACM-I	55,00	3
10	54	H	TCE	15	TCDB-II	55,00	7
11	59	H	TCE	3	TCDB-III	28,00	3
12	62	H	TCE	7	TCDB-VI	382,00	3
13	64	M	IMACM-D	7	IMACM-D	47,00	3
14	52	H	TCE	15	TCDB-VI	34,35	1
15	48	H	IMACM-I	14	IMACM-I	14,50	3
16	55	H	IMACM-I	11	IMACM-I	27,00	3
	52,2 ± 8,1 ^a			11 (3-15) ^b			

D: derecha; GCS: escala de coma Glasgow; GOS-E: escala de resultados de Glasgow extendida; h: horas; H: hombre; I: izquierda; IMACM: infarto maligno de la arteria cerebral media; M: mujer; N: número de caso; TC: tomografía computarizada; TCDB: *Traumatic Coma Data Bank*; TCE: traumatismo craneoencefálico.
 Clasificación en la TC inicial según la clasificación del TCDB: II, III, IV, V, VI.
 GCS: puntuación en la escala de coma Glasgow (3-15).
 GOS-E: escala de resultados de Glasgow extendida (1: muerte; 2: estado vegetativo; 3: discapacidad severa baja; 4: discapacidad severa alta; 5: discapacidad moderada baja; 6: discapacidad moderada alta; 7: buena recuperación baja; 8: buena recuperación alta).
^a Media ± desviación estándar.
^b Mediana (mínimo-máximo).

no-normal de las variables cuantitativas mediante el método de *Shapiro-Wilks*. Para el análisis estadístico, los días se expresaron en el horario de 24 h. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o desde el traumatismo hasta las 24 h del mismo día se consideró para el análisis estadístico como día 0. En las variables continuas los estadísticos de resumen fueron la n, la media, la desviación estándar (DE), la mediana, el primer y tercer cuartil, y los valores mínimo y máximo.

Resultados

En este estudio se incluyeron 16 pacientes (12 hombres y 4 mujeres), 9 (56%) afectados de IMACM (6 pacientes con IMACM izquierdo y 3 con IMACM derecho) y 7 pacientes (44%) con un TCE moderado o grave (puntuación ≤ 13 puntos en la escala de coma de Glasgow), o leve, con un Glasgow inicial superior pero con un deterioro clínico y/o radiológico posterior que motivó un tratamiento quirúrgico (tabla 1). La edad media fue de 52,2 ± 8 años, con un rango de 37-64 años. En 9 casos (56%) se observaron episodios de CSD y/o CSD-like (CSD/PID o PID), considerados como fenómenos SPC (tabla 2). Estos episodios se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con un IMACM (55%) que en los pacientes traumáticos (45%). El momento de presentación durante el transcurso de la monitorización fue muy variable, ya que en algunos pacientes la mayor parte de los fenómenos eléctricos se concentró en el primer día de registro, mientras que otros pacientes fueron

presentando fenómenos SPC a lo largo de todo el periodo de monitorización ECoG (hasta el séptimo día). La duración y frecuencia de los mismos fue también muy variable (de 0 a 34 episodios).

De los 9 pacientes con fenómenos SPC, solo 3 presentaron exclusivamente eventos CSD clásicos; 6 evidenciaron eventos CSD-like. Solo uno de estos 6 últimos pacientes presentó únicamente fenómenos CSD-like de tipo mixto CSD/PID, en ausencia de fenómenos CSD clásicos. La mayor parte de los fenómenos CSD-like se produjeron después de que se hubieran presentado fenómenos CSD. La tabla 2 muestra los resultados del análisis completo de ECoG de estos pacientes. El patrón EEG (ECoG) más frecuentemente observado fue el de salva-supresión. Dos de los 9 pacientes presentaron actividad epileptiforme ictal, constituida por actividad paroxística delta rítmica, en estrecha correlación temporal con los fenómenos CSD (fig. 3).

El paciente 1, afecto de un IMACM izquierdo, presentó el mayor número de episodios CSD y el mayor índice de despolarizaciones de todos los pacientes de la serie. Las despolarizaciones se detectaron entre el primer y el séptimo día de monitorización, con intervalos de tiempo y frecuencia muy variables. Este paciente presentó además 10 episodios de crisis comiciales subclínicas coincidiendo con los primeros 10 episodios de CSD que se produjeron durante las primeras 24 h (fig. 3). Después de 26 episodios de CSD, aparecieron 8 eventos CSD-like. En el paciente 3, no obstante, la primera despolarización propagada cortical no se observó hasta haber transcurrido 76 h desde la detección del IMACM. La mayoría de los episodios se presentaron durante

Tabla 2 Análisis de los datos de electrocorticografía

N	SPC			TDDMIN (min)	TDDMAX (min)	Monitorización total (h)	TDDMAX/total	Crisis	Duración crisis (min)
	CSD	CSD/PID	PID						
1	26	8	0	433,3	1.528,2	156,9	0,162	10	40,9
2	1	1	0	10,2	12,9	143,1	0,001	0	0,0
3	29	4	2	653,6	1.129,7	161,9	0,116	0	0,0
4	0	0	0	0,0	0,0	91,5	0,000	0	0,0
5	0	0	0	0,0	0,0	143,0	0,000	0	0,0
6	1	0	0	5,1	8,3	93,2	0,001	0	0,0
7	0	0	0	0,0	0,0	144,9	0,000	0	0,0
8	0	0	0	0,0	0,0	150,3	0,000	0	0,0
9	3	0	0	18,4	32,6	181,8	0,003	0	0,0
10	4	0	0	22,3	45,0	167,4	0,004	0	0,0
11	7	4	0	82,4	251,1	120,8	0,035	16	171,0
12	0	0	0	0,0	0,0	45,1	0,000	0	0,0
13	0	15	0	97,7	139,4	63,0	0,037	0	0,0
14	2	4	0	52,4	219,8	153,4	0,024	0	0,0
15	0	0	0	0,0	0,0	59,1	0,000	0	0,0
16	0	0	0	0,0	0,0	94,3	0,000	0	0,0
				7,7 (5,1-653,6) ^a	10,6 (8,3-1.528,2) ^a	123,1 ± 42,8 ^b			

CSD: despolarización cortical propagada (*cortical spreading depression*); h: horas; min: minutos; N: número de caso; PID: despolarizaciones periinfarticas (*peri-infarct depolarizations*); SPC: *slow potential changes*; TDDMAX: tiempo de despolarización máxima (*total duration of depression-maximal*); TDDMIN: tiempo de despolarización mínima (*total duration of depression-minimal*).

^a Mediana (mínimo-máximo).

^b Media ± desviación estándar.

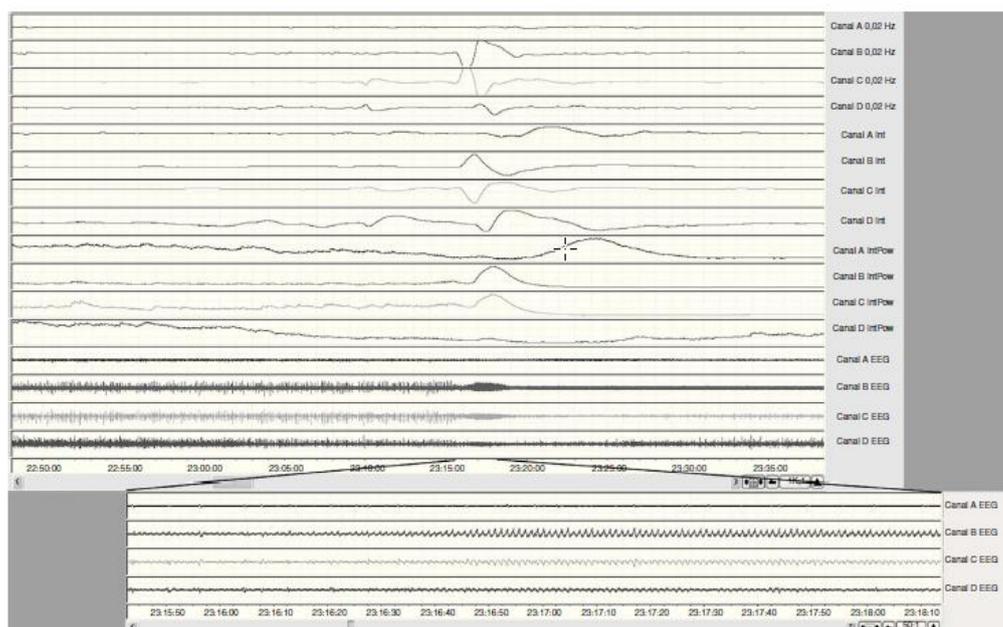


Figura 3 Selección del registro ECoG del paciente 1, afecto de IMACM-I. Registro bipolar (4 series de 4 canales). Incremento fusiforme de la actividad bioeléctrica cerebral (canales B y C-EEG en escala 1 k:1), correspondiente a actividad paroxística delta ictal (canales B, C y D en selección a escala 50:1) coincidiendo con una CSD. Cambio lento de potencial (SPC en canales 0,02 Hz e Int) y depresión de la integral de la potencia (canales Int Pow).

el tercer día de evolución y continuaron produciéndose hasta una semana después del ictus.

El paciente 10 presentó un TCE grave con hemorragia subaracnoidea (HSA) y hematoma subdural izquierdo asociado a un foco de contusión cerebral, con una puntuación inicial de GCS de 15. En su evolución, este paciente requirió la resección de una contusión frontal izquierda al tercer día de ingreso. La totalidad de los eventos CSD⁴ se presentaron durante las 9 primeras horas de registro ECoG.

En el registro del paciente 11, afecto de un TCE grave, se cuantificó un total de 11 episodios (7 CSD clásica y 4 CSD-like), documentándose el inicio de actividad paroxística delta rítmica de carácter ictal 12 min antes del último de los episodios de CSD-like.

El paciente 13 presentó un infarto maligno de arterias cerebral media y anterior derechas. Las despolarizaciones (15 en total), todas ellas de tipo mixto (CSD/PID), se presentaron de forma uniforme, al contrario de la presentación en *cluster* de otros pacientes.

El paciente 14 sufrió un TCE grave con hematoma subdural agudo izquierdo, asociado a una contusión frontal. Se practicó evacuación de la colección hemática y contusectomía frontal izquierda. El postoperatorio se complicó con la aparición de un síndrome de distrés respiratorio agudo. En este paciente se identificaron 6 fenómenos SPC (2 CSD y 4 CSD-like mixtos). Todos los fenómenos CSD-like tuvieron lugar después de los eventos CSD.

En 8 de los 9 pacientes que presentaron fenómenos CSD la PIC fue siempre inferior a 20 mmHg. Respecto a la PtiO₂, en uno de estos 9 pacientes el catéter de oximetría disfuncionó, en 6 casos la PtiO₂ fue superior a 15 mmHg y en solo 2 pacientes se objetivaron lecturas por debajo de los 15 mmHg durante los episodios de despolarización.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con midazolam. Solo en 2 casos (un paciente con un TCE y otro con un IMACM) se administró propofol de forma adicional para complementar la sedación. De los 2 pacientes que recibieron propofol, uno (TCE) presentó un fenómeno CSD durante la administración del fármaco. Tres casos de IMACM fueron tratados con hipotermia. Todos ellos pertenecen al subgrupo de pacientes que presentaron fenómenos de despolarización.

A los 6 meses de la inclusión en el estudio, de los 16 pacientes, 11 eran todavía dependientes y 2 habían fallecido (tabla 1). Ninguno de los pacientes que presentaron fenómenos CSD-like eran funcionalmente independientes (puntuaciones *Extended Glasgow Outcome Scale* ≤ 3 a los 6 meses de la lesión). En ninguno de los pacientes fallecidos la craniectomía descompresiva había sido demorada más de 48 h desde su ingreso. La mortalidad a los 12 meses alcanzó el 31,25%.

Discusión

Nuestro estudio debe considerarse un estudio piloto en un grupo reducido de pacientes afectados de patología neurológica aguda (TCE o infarto maligno). La mitad de ellos presentaron durante su curso clínico episodios de CSD o CSD-like, lo que indica la elevada frecuencia de estas anomalías eléctricas en los pacientes con lesiones cerebrales agudas. Estos fenómenos pueden ocurrir sin que se identifiquen

repercusiones en los parámetros monitorizados de forma rutinaria en estos pacientes. Con las limitaciones que nuestro estudio presenta en el tamaño muestral, la incidencia de estos fenómenos coincide con la detectada por otros autores. Diversos grupos han objetivado de forma inequívoca la existencia de fenómenos de CSD y CSD-like repetitivos en pacientes con un TCE, HSA e ictus isquémico^{13,14}. Sin embargo, su incidencia no es universal, apareciendo con una frecuencia de entre el 50-60%, dependiendo del tipo de patología estudiada^{13,14}.

La limitación más importante de todos estos estudios —incluido el nuestro— es que los pacientes estudiados han sido siempre intervenidos mediante una craneotomía, con lo cual la verdadera frecuencia de estos fenómenos es todavía incierta.

A nivel neuronal la CSD se caracteriza por una despolarización hasta un potencial de membrana de casi cero, lo que se logra mediante la combinación de un gradiente electroquímico reducido de potasio y la apertura de canales de sodio. Los fenómenos CSD-like aparecen espontáneamente en las áreas de penumbra isquémica en modelos de oclusión de la arteria cerebral media en babuinos, gatos y ratas. La ligadura de la arteria cerebral media en la rata demuestra de forma inequívoca que el incremento del volumen del infarto es una función lineal del número de PID¹⁵ y que la frecuencia de CSD-like es un factor independiente de la viabilidad final del tejido cerebral lesionado¹⁶. Los fenómenos PID no ocurren solo durante la oclusión vascular, sino también en la fase de reperfusión¹⁷. En modelos de isquemia, el tamaño final del infarto guarda una estrecha correlación con el número de fenómenos CSD-like detectados en la zona de penumbra¹⁶. Estos fenómenos son especialmente deletéreos para el tejido cerebral por la reducción del flujo sanguíneo cerebral regional en la región afectada. Este es el mecanismo más relevante en la expansión del core del infarto¹⁸. Esta hipoperfusión se asocia a la despolarización inicial y a la propagación de la onda generada¹⁶. En nuestra serie de pacientes, la presentación mayoritaria de los fenómenos CSD-like posterior en el tiempo a los fenómenos de CSD clásica durante el transcurso de la monitorización guardaría relación con el compromiso energético que sufre el tejido cerebral tras la cascada metabólica que suponen estos fenómenos eléctricos en el intento de restablecer el equilibrio iónico y, probablemente, con el reclutamiento de penumbra al core. Por otra parte, recientemente Nakamura et al.¹⁹ han demostrado en animales lisencefálicos que la propagación de las ondas de despolarización es repetitiva y suele hacerlo de forma circular alrededor de las lesiones isquémicas. La CSD-like se caracteriza por una depleción significativa de los niveles de glucosa en el tejido afectado. Parkin et al.²⁰ demostraron este fenómeno en hematomas traumáticos. En pacientes con TCE existe una clara relación entre el número de ondas de despolarización y la depleción de glucosa. En estos pacientes la hipoglucemia tisular se asocia a un peor resultado neurológico²⁰. En el ictus isquémico el término PID describe este mismo fenómeno en las áreas de penumbra isquémica, habiéndose demostrado que el número de PID deteriora el tejido estructuralmente intacto, favoreciendo su evolución a la necrosis.

Los fenómenos CSD/CSD-like cuando se inducen en un tejido cerebral sano, y con una perfusión normal, no inducen

estrés metabólico persistente ni lesión celular. De hecho, la inducción de este fenómeno en animales sanos puede actuar incluso como un mecanismo neuroprotector de una forma similar a los fenómenos de acondicionamiento^{21,22}. Sin embargo, la situación cambia cuando afectan a una región cerebral en la que existen situaciones de estrés metabólico o un tejido cerebral vulnerable (traumatismo, HSA o isquemia). En estos casos, estos fenómenos exacerban la lesión celular y aumentan el volumen final de tejido necrótico. Sus efectos deletéreos son debidos al enorme coste metabólico que supone para el encéfalo —con unas reservas energéticas y/o un flujo sanguíneo ya comprometidos— el restablecimiento del equilibrio iónico.

Takano et al.²³ en un estudio de gran relevancia aportan evidencia experimental de que los fenómenos CSD y CSD-like contribuyen a expandir las lesiones secundarias en los TCE y en los ictus isquémicos. Estos autores demuestran que las ondas CSD clásicas, inducidas por potasio en animales, se asocian a una hipoxia tisular severa con depleción de NADH en el córtex por donde esta se propaga²³. Esta hipoxia se acompaña con zonas parcheadas de incrementos del NADH sugestivos de hipermetabolismo²³. Este estudio sugiere que incluso los fenómenos CSD clásicos producen importantes alteraciones metabólicas, de causa probablemente hipermetabólica por la activación de las bombas iónicas necesarias para restaurar la homeostasis del tejido cerebral afectado y repolarizar las neuronas.

Se ha demostrado que los fenómenos CSD-like inducen cambios en la expresión génica, estimulan la expresión de factores del crecimiento, de neurotransmisores excitadores y de mediadores de respuesta inflamatoria tales como la interleucina 1- β y el factor de necrosis tumoral α , y de metaloproteasas de matriz (MMP)⁹. Las MMP son una familia de proteasas neutras con gran capacidad lesiva cuando se sobreexpresan en lesiones del sistema nervioso central. La sobreexpresión de MMP, y en especial de las denominadas gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), está implicada en diversos procesos tales como: 1) degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, 2) invasión del tejido nervioso por células del torrente sanguíneo y 3) activación de citocinas y de sus receptores⁹. En un estudio reciente, nuestro grupo ha demostrado que la gelatinasa A se sobreexpresa a nivel sistémico y cerebral después de un TCE moderado o grave²⁴. Estudios experimentales demuestran que los fenómenos CSD-like incrementan los niveles de MMP-9⁹. Estos hallazgos coinciden con nuestras observaciones efectuadas en pacientes con TCE y microdiálisis de alta resolución²⁴. Debido a su impacto sobre la barrera hematoencefálica, la sobreexpresión de MMP-9 puede facilitar el edema cerebral y el paso de moléculas del espacio intravascular al intersticio cerebral después de fenómenos persistentes de CSD-like.

A pesar de que estos fenómenos eléctricos no sean de naturaleza comicial, las crisis epilépticas, tal y como describen Fabricius et al.²⁵, se presentan como un fenómeno satélite en relación con los episodios de CSD. De hecho, en uno de nuestros pacientes, el 29% de las despolarizaciones se asoció a la presencia de crisis y, en otro paciente el último de los eventos CSD-like fue precedido unos minutos de la presencia de crisis epilépticas, sugiriendo una posible implicación fisiopatológica de la actividad crítica como gatillo de los fenómenos de CSD.

En el TCE y en el accidente cerebrovascular isquémico masivo se produce una fase de deterioro diferido que a menudo se asocia a edema cerebral refractario al tratamiento y a un aumento significativo de la mortalidad y a un peor pronóstico funcional. La causa y los mecanismos implicados en este deterioro permanecen sin clarificar aunque los fenómenos CSD-like podrían contribuir a este deterioro. Hasta la fecha, los fenómenos de CSD-like han sido observados en pocos pacientes y su perfil metabólico ha sido poco estudiado en humanos. Nuestros datos preliminares confirman que estos fenómenos son frecuentes (56%), aunque no constantes, después de un TCE y un infarto maligno.

Los fenómenos de CSD-like contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral, y no son simples epifenómenos en la lesión cerebral traumática ni en el ictus isquémico. La repercusión metabólica de estos fenómenos aumentaría el reclutamiento de las zonas de penumbra al tejido necrótico. Una mejor definición del perfil temporal de estos episodios y de los factores gatillo en series más grandes de pacientes podría definir una nueva diana terapéutica, ya que el bloqueo de las CSD y las CSD-like a nivel experimental se correlaciona de una forma clara con una mayor supervivencia del tejido cerebral dañado en todos los modelos de lesión cerebral aguda.

Financiación y agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), número PI080480 y por la beca MAPFRE 05/2008 concedidas al Dr. J. Sahuquillo. Parte de los resultados de este estudio fueron publicados en la revista Trauma de la Fundación MAPFRE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6:258–68.
2. Strong AJ, Boutelle MG, Vespa PM, Bullock MR, Bhatia R, Hashemi P. Treatment of critical care patients with substantial acute ischemic or traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33:2147–9.
3. Strong AJ, Dardis R. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2005;30:3–49.
4. Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nat Med.* 2009;15:1131–2.
5. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2009;132:1866–81.
6. Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:391–6.
7. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359–90.

8. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.* 2001;81:1065–96.
9. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Berrmpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest.* 2004;113:1447–55.
10. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain.* 2006;129:778–90.
11. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S1–106.
12. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44:285–93.
13. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain.* 2006;129:3224–37.
14. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke.* 2002;33:2738–43.
15. Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport.* 1993;4:709–11.
16. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: Effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:202–13.
17. Hartings JA, Rolli ML, Lu XC, Tortella FC. Delayed secondary phase of peri-infarct depolarizations after focal cerebral ischemia: Relation to infarct growth and neuroprotection. *J Neurosci.* 2003;23:11602–10.
18. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, Virley DJ, Lloyd A, Irving EA, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain.* 2007;130:995–1008.
19. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sue M, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain.* 2010;133:1994–2006.
20. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: Relationship with depolarisation-like events. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:402–13.
21. Kobayashi S, Harris VA, Welsh FA. Spreading depression induces tolerance of cortical neurons to ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15:721–7.
22. Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, Viggiano A, Minucci S, Monda M, et al. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1alpha, and LDH-A. *Neuroscience.* 2008;153:182–8.
23. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci.* 2007;10:754–62.
24. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca MA, Riveiro M, Montaner J. Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intensive Care Med.* 2008;34:1384–92.
25. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1973–84.

Cortical spreading depression phenomena are frequent in ischemic and traumatic penumbra: a prospective study in patients with traumatic brain injury and large hemispheric ischemic stroke.

M. Sueiras, V. Thonon, E.Santamarina, A. Sánchez-Guerrero, Maria A. Poca, M. Quintana, M.Riveiro, J. Sahuquillo.

Journal of Clinical Neurophysiology 2019, Nov 4.

DOI: 10.1097/WNP.0000000000000648

Copyright © 2019 by the American Clinical Neurophysiology Society.

Uso permitido como *'final peer reviewed manuscript'*

Wolters Kluwer Permissions Team
Health Learning, Research & Practice
permissions@lww.com

Cortical Spreading Depression Phenomena Are Frequent in Ischemic and Traumatic Penumbra: A Prospective Study in Patients With Traumatic Brain Injury and Large Hemispheric Ischemic Stroke

Maria Sueiras,*†‡ Vanessa Thonon,* Estevo Santamarina,§ Ángela Sánchez-Guerrero,† Maria A. Poca,†‡|| Manuel Quintana,§ Marilyn Riveiro,¶ and Juan Sahuquillo†‡||

*Department of Clinical Neurophysiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; †Neurotrauma and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain; ‡Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain; §Epilepsy Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ¶Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; and ††Neurotrauma Intensive Care Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

Purpose: Spreading depolarization (SD) phenomena are waves of neuronal depolarization, which propagate slowly at a velocity of 1 to 5 mm/minute and can occur in patients with ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and migraine with aura. They form part of secondary injury, occurring after spreading ischemia. The purposes of this study were to describe the frequency and characteristics of SD phenomena and to define whether a correlation existed between SD and outcome in a group of patients with TBI and large hemispheric ischemic stroke.

Methods: This was a prospective observational study of 39 adult patients, 17 with malignant middle cerebral artery infarction and 22 with moderate or severe traumatic brain injury, who underwent decompressive craniectomy and multimodal neuromonitoring including electrocorticography. Identification, classification, and interpretation of SDs were performed using the published recommendations from the Cooperative Study on Brain Injury Depolarization group. The outcomes assessed were functional disability at 6 and 12 months after injury, according to the extended Glasgow outcome scale, Barthel index, and modified Rankin scale.

Results: Four hundred eighty-three SDs were detected, in 58.9% of the patients. Spreading depolarizations were more common, particularly the *isoelectric SD* type, in patients with malignant middle cerebral artery infarction ($P < 0.04$). In 65.21% of patients with SDs on electrocorticography, the “peak” day of depolarization was day 0 (the first 24 hours of recording). *Spreading depolarization convulsions* were present in 26.08% of patients with SDs. Patients with more SDs and higher depolarization indices scored worse on extended Glasgow outcome scale (6 months) and Barthel index (6 and 12 months) ($P < 0.05$).

Conclusions: Evidence on SD phenomena is important to ensure continued progress in understanding their pathophysiology, in the search for therapeutic targets to avoid additional damage from these secondary injuries.

Key Words: Spreading depolarization, Spreading depression, Brain trauma, Malignant stroke, Craniectomy.

(J Clin Neurophysiol 2019;00: 1–9)

ABSTRACT

Introduction. Spreading depolarization (SD) phenomena are waves of neuronal depolarization, which propagate slowly at a velocity of 1-5 mm/min and can occur in patients with ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury (TBI), and migraine with aura. Although their exact pathophysiological mechanism remains unknown, they form part of secondary injury, occurring after spreading ischemia and contributing to the neurological worsening. **Materials and methods.** This was a prospective observational study of 39 adult patients, 17 with malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) and 22 with moderate or severe TBI, who underwent decompressive craniectomy and multimodal neuromonitoring including electrocorticography (ECoG). Identification, classification and interpretation of SDs was performed using the published recommendations from the COSBID group. The outcomes assessed were functional disability at 6 and 12 months after injury, according to the GOS-E, Barthel, and modified Rankin scales. **Results.** Four-hundred and eighty-three SDs were detected, in 58.9% of the patients. SDs were more common, particularly the *isoelectric SD* type (ISD), in patients with MMCAI ($p < 0.04$). In 65.21% of patients with SDs on ECoG, the “peak” day of depolarization was day 0 (the first 24 h of recording). *SD convulsions* were present in 26.08% of patients with SDs. Patients with more SDs and higher depolarization indices scored worse on GOS-E (6 months) and Barthel index (6 and 12 months) ($p < 0.05$). **Conclusions.** Evidence on SD phenomena is important to

ensure continued progress in understanding their pathophysiology, in the search for therapeutic targets to avoid additional damage from these secondary injuries.

INTRODUCTION

In ischemic stroke, traditionally two tissular areas are defined: a severe ischemic *core* with irrecoverable damage due to profound cerebral blood flow reduction during the ischemic phase causing necrosis within hours, and a more peripheral hypoperfused, electrically-silent *penumbra* that is potentially recoverable^{1,2,3}. The damage in the penumbra is not merely a passive primary ischemic phenomenon resulting from energy deficiency, but it is the brain response to a complex neurochemical cascade that includes, amongst other changes, the ischemia-reperfusion syndrome, electrical storms of spreading depolarization (SD), slowly-progressive neuronal damage, late neuronal death, and deafferentation (diaschisis)^{4,5,6,7}. The concept of 'penumbra' has also been used in traumatic brain injuries (TBI) to define brain tissue around focal lesions (brain contusions, intracerebral hematomas, subdural hematomas, etc.) that is at risk of energy failure and therefore may be incorporated into the irreversible damaged core^{8,9}. Evidence has increased that SD phenomena or 'killer waves', as defined by Iadecola¹⁰, are a potential cause of secondary damage in patients with large ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hematomas and TBI^{11,12,13,14,15,16}.

SD was first described by Leão¹⁷ in 1944 as cortical spreading depression (CSD) in experiments that aimed to induce epileptic seizures using electrical stimulation of the frontal cortex of rabbits. The phenomenon consisted of a depression of the spontaneous cortical activity that could be induced by electrical or mechanical stimulation, reaching a peak after a variable time of between 20 seconds and 1 minute, and propagating in all directions from the site of stimulation to adjacent areas, slowly and progressively reaching distant areas at a velocity of 1-5 mm/min. Leão reported that most of these phenomena corresponded to electronegative waves resulting in slow potential changes (SPC)¹⁸.

Classic CSD can be induced experimentally in the uninjured brain by mechanical, electrical, or chemical stimuli and does not cause cell death; it is also known as *normoxic* CSD¹⁹. However, the energy failure in ischemic and traumatic brain injury also causes CSD-like responses beginning spontaneously in the penumbral area. Given that there are different patterns associated with of this electrical activity, the current recommendations are to use the neutral term *spreading depolarization*¹⁴, emphasizing the neurobiological differences that underlie depression and depolarization. A glossary of terms has been compiled by previous authors^{14,20}.

SD causes a physiological hemodynamic response of hyperperfusion in healthy tissue and an inverse hemodynamic response, known as spreading ischemia in tissue at risk of severe progressive damage^{14,21,22}.

SD is associated with a pronounced rise in extracellular potassium and a marked decline in pH¹⁴. Alongside tissue depolarization, other changes occur simultaneously, including changes in genetic expression that stimulate expression of growth factors, excitatory neurotransmitters such as glutamate, and inflammatory response mediators²³. Several studies have demonstrated that SDs in penumbral areas following an infarct exacerbate cellular hypoxia and acidosis^{24,25} and cause expansion of the core^{22,25,16,26}. The presence of SD events is increasingly recognized as a key point in all these linked mechanisms that can affect the outcome of neurocritical patients.

The primary goal of this study was to describe the frequency and characteristics of SD phenomena in a group of patients with ischemic stroke or severe/moderate TBI who received multimodal neuromonitoring including electrocorticography (ECoG). A second aim was to define if a correlation existed between SD and the functional outcome.

MATERIAL AND METHODS

Study design

This was a multidisciplinary prospective observational study carried out by the the neurosurgery and neurotrauma research unit (UNINN) of the Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona. The patients included formed part of the multicenter CoOperative Study on Brain Injury Depolarizations (COSBID) in which our institution participated. Over a period of 31 months, 39 consecutive patients were included who met the following inclusion criteria: aged between 18 and 70 years, with moderate (GCS score of 9-13) or severe (GCS score of 3-8) TBI and brain CT showing intradural lesions amenable to surgery or refractory intracranial hypertension or patients with large hemispheric ischemic strokes who underwent decompressive craniectomy. The study was reviewed and approved by the clinical research ethics committee of our hospital [PR(ATR)17/4/2008]. The study excluded patients with any contraindication for invasive neuromonitoring, clinical signs of brain death, and those whose legal representative did not give informed consent.

All patients with TBI were treated according to the 2007 updated version of the Brain Trauma Foundation²⁷ clinical guidelines, with the objective of maintaining intracranial pressure (ICP) below 20 mmHg using stepwise therapy. Those with refractory intracranial hypertension in the absence of space occupying lesions of a significant volume were treated with decompressive craniectomy. Patients with MMCAI in whom computed tomography (CT) showed a hypodensity greater than

50% of the vascular territory, midline shift greater than or equal to 5 mm, or ICP over 20 mmHg underwent surgical treatment (question-mark skin flap with a wide frontotemporoparietal decompressive craniectomy). Given the severe brain swelling, some MMCAI patients also required a partial infarctectomy.

ECoG neuromonitoring phase during ICU stay

Electrocorticography

In accordance with the care protocols of our unit, all patients required invasive multimodal neuromonitoring, which included polygraphic integration of various analogue signals, which were viewed online on the screen of the recording device: an intracranial pressure (ICP) sensor, mean arterial pressure (MAP) monitoring, retrograde catheterization of the jugular bulb (SjvO₂), brain tissue oxygen pressure (PbtO₂) with a Licox® CMP system and a cerebral microdialysis catheter in the penumbra, for measurement of glucose, lactate, pyruvate, glycerol (and/or urea). We carried out an additional monitoring method involving continuous electrocorticography (ECoG) monitoring that was specifically designed for this study as part of the COSBID project⁵.

ECoG electrodes were inserted after lesion evacuation, or after decompressive craniectomy, using a subdural strip of 6 platinum electrodes (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). Data were collected from the monitors using a computer system (ML880 PowerLab 16/30, ADInstruments, New South Wales, Australia) that allowed the polygraphic integration of various analog signals (PbtO₂, ICP, MAP, ECoG), which were viewed online on the screen of the recording device.

The ECoG signal was recorded continuously, on a bipolar montage, using an AC amplifier with a low frequency limit of 0.02 Hz, a sampling rate of 200 /s and a recording range +/- 10 mV. To improve the detection of depressions accompanied by spreading stereotyped SPCs the signal was also filtered in the conventional EEG range (0.5–70 Hz) and squared to obtain the power.

Analysis and interpretation were conducted following the COSBID group recommendations²⁰. In line with the current terminology and assuming that SD causes spreading depression with recovery lasting for minutes in electrically active tissue, but not in electrically inactive tissue, SDs were classified as: spreading depression of activity (SDA), isoelectric spreading depolarization (ISD) and spreading convulsion (SDCon). Each SDA episode was identified as a spreading reduction in the amplitudes of spontaneous band-pass filtered background activity, and by a reduction in the integral of the AC-ECoG power, accompanied by SPC, following a stereotyped sequential propagation in adjacent channels (**Fig. 1**). ISD were identified as SDs associated with stereotyped and spreading SPCs in at least 2 channels in electrically silent tissue (SDA is not possible). In SDcon ictal epileptiform activity arised from the SPCs with an evolving pattern, with clear

evolution in frequency and morphology. SD clusters were defined as ≥ 3 SDs occurring within ≤ 3 consecutive recording hours.

The timing and duration of each SD phenomenon for each channel were recorded by analyzing the depression in the high frequency band (middle traces on figure 1), specifically the exponential decay of the integral AC-ECOG power (minimum value = SD-D min and maximum value = SD-D max). The total duration of SD-D max (TSD-D max = sum total of SD-max) was calculated per patient and per day. Normalized daily values were obtained based on the variation in duration of ECOG recordings, and the peak total depression duration per recording day (PTDDD) was determined. We also calculated a depression index from the ratio between the total duration of maximum depression (TSD-D max) and the total recording time (TD recording). SD presentation in clusters and “peak” day were also assessed.

The total ictal index and peak ictal index were calculated from the duration of electrical seizures (IEE = ictal epileptiform event) and the duration of ECOG recording.

An evolving ictal pattern (in frequency and morphology) lasting for 10 s or more in at least two consecutive channels, reflected as an increase in the integral of the AC-ECOG power was considered as seizure activity. A Burst suppression pattern (frequently not seen in all ECOG channels) was not classified as a “seizure”. Periodic scalp EEG monitoring and serial EEGs were also performed, but not simultaneously with EcoG.

Sedation

Patients with ICP below 20 mmHg and/or hemodynamic instability or hypotension (systolic BP < 90 mmHg) received midazolam, while hemodynamically stable patients with ICP > 20 mmHg received propofol. No prophylactic antiepileptic drugs were administered routinely.

Patient follow-up

Clinical, neurophysiological and neuropsychological follow-up was carried out for a mean duration of 22.6 ± 16.6 months (range 1-51 months). Four of the 39 patients were lost for follow-up due to death or transfer to a different hospital or city.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the IBM software SPSS Statistics 22.0. The statistical significance for differences between groups was analyzed using Pearson’s chi-squared test or Fisher’s exact test for categorical variables and the nonparametric Mann-Whitney U-test for numerical variables. The Spearman

correlation coefficient was also used to quantify the association between quantitative variables.

Patients with a 'flat' ECoG pattern of severely attenuated brain activity in all channels, thought to be likely due to the electrode strip being positioned on the ischemic core, were excluded from analyses involving ECoG variables.

RESULTS

The study included 39 patients (31 men and 8 women, aged 19-65 years); 22 (66%) had MMCAI (11 with left MMCAI and 11 with right MMCAI) and 17 (34%) had moderate or severe TBI (Glasgow coma scale 13 or below). The mean age was 50.1 ± 11.6 years; range, 19-65 years (**Table 1**). A bifrontal craniectomy was performed in 4 TBI patients and a hemicraniectomy was performed in 35. Time elapsed between brain injury and surgery ranged from 5.35 to 79.5 h (mean, 48.2 h). One patient with TBI had late complications so did not undergo surgery until 382 h (**Tables 1 and 2**).

ECoG neuromonitoring during ICU stay

The mean duration of ECoG monitoring was 96.31 ± 45.6 h (44.4-239.28 h). The most frequently-observed pattern of brain activity was burst-suppression and/or attenuation in some of the recording channels. In 7 patients (4, 8, 15, 18, 34, 35, 38) the recording showed mainly attenuation of the ECoG signal (flat pattern).

Each of the CSD phenomena was associated with a corresponding slow potential change (SPC). SDs were recorded in 23 (58.9%) of the 39 patients (13 MMCAI [59.1%] and 10 TBI [58.8%]). The incidence of SDs, however, increased up to 75% in patients with MMCAI when we excluded those with flat brain activity on ECoG. The total number of SDs per patient ranged from 1 to 90, and the TSD-D max/TD Recording peak day index ranged from 0.0029 to 1. This index was higher in MMCAI patients than in TBI patients, but the difference was not statistically significant. The exclusive presence of SDA phenomena was observed in 8 patients, who registered the lowest total number of events (range 1-11). The other 15 patients also had SDA, along with ISD and SDCon phenomena, and a higher incidence of SDs (range 2-90). Two patients had ISD without evidence of other SD phenomena. The number of ISDs was statistically higher in patients with MMCAI than in patients with TBI in terms of both absolute values (total recording, $p = 0.041$) and peak day ($p = 0.039$). The highest depression indices occurred during the first 48 h of recording (82.6% of patients).

In 65.2% of patients, day 0 (the first 24 h of recording) was the peak day for depression (PTDDD) and in 17.4% this occurred on day 1.

SDs presented as clusters in 35.8% (14 of 39) of the patients (≥ 3 SDs in ≤ 3 h) and of those, 85.7% had ISD. The peak day for clustered SDs was day 0 of recording for

64.28% of the patients and day 1 for 14.28%. Patients who displayed clustered SDs were also those who had the highest number of SD events. In patients 22 and 27, some of the SDs showed a periodic pattern at highly regular intervals of 25 and 90 minutes, respectively, and the depression index in patient 22 was practically 1, that is, complete depolarization throughout the entire monitoring period (**Figure 1**). The presence of clustered SDs had no correlation with the type of lesion.

An evolving ictal pattern was seen in at least two channels, usually starting after the decay of the integral of the AC-ECoG power. Isolated ECoG seizures were not detected. Six (3 MMCAI, 3 TBI) of the 23 patients who had SDs (26.08 %) had SD convulsions (SD Con) (day 0 being the peak recording day for SDs in 5 of these 6 patients). However, the average peak for SD convulsions occurred approximately 63 h after the original injury. The ictal index had no correlation with the type of lesion. Scalp EEG performed in the patients with the highest number of SDcon, failed to show any electroclinical seizures.

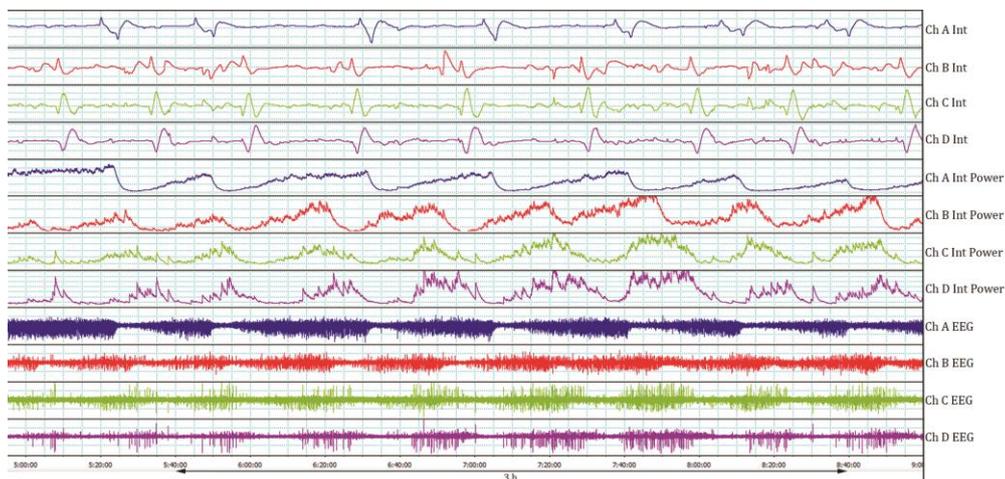


Figure 1. Cluster SD. Seven SD events at regular intervals of 25-30 minutes. Selection of 3.5 hours of ECoG recording (sweep 2k:1). The three set of traces represents the same period. Bipolar montage recorded in a differential chain from five electrodes: total 12-channel (Ch.). Ch. A (blue signal): electrodes 1-2 (Ch. 1, 5, 9); Ch. B (red signal): electrodes 2-3 (Ch. 2, 6, 10); Ch. C (yellow signal): electrodes 3-4 (Ch. 3, 7, 11); Ch. D (purple signal): electrodes 4-5 (Ch. 4, 8, 12). Upper four traces (Ch. 1 to 4) show the 0.02 Hz filtering ECoG signal with the slow potential changes (SPC). Middle four traces (Ch. 5 to 8) show decay of the integral of power of brain activity. Lower four traces (Ch. 9 to 12) show 0.5–70 Hz band of the ECoG signal with episodes of spreading depression. SDA accompanied by SPC spread from A to D.

Disability outcomes

Regardless of the etiology, elderly patients were significantly associated with poor outcome ($p = 0.02$). Patients with MMCAI tended to have a longer time to decompressive craniectomy than those with TBI, although the difference was not statistically significant ($p = 0.086$) (Table 1). No statistically significant differences

were observed between patients with left vs right MMCAI. MMCAI scored worse than TBI on all disability scales ($p < 0.05$)

Patients with a higher number of SDs, in terms of both absolute values (total recording) and normalized for peak day, scored significantly worse on GOS-E (at 6 months) and Barthel index (at 6 and 12 months) (Spearman's rho, $p < 0.05$) (**Figure 2**). A slight statistical trend ($p = 0.07$) was observed between the number of ISDs (absolute and normalized values) and worse scores on the Barthel index (6 and 12 months). The presence of clustered SDs had no correlation with degree of disability. Patients with higher depression indices (TSD-D max/TD total and TSD-D max/TD peak day) scored worse on the GOS-E (6 and 12 months) and Barthel index (6 and 12 months) (**Figure 3** and **Table 3**). Mortality in the first year reached 10% (2 TBI and 2 MMCAI).

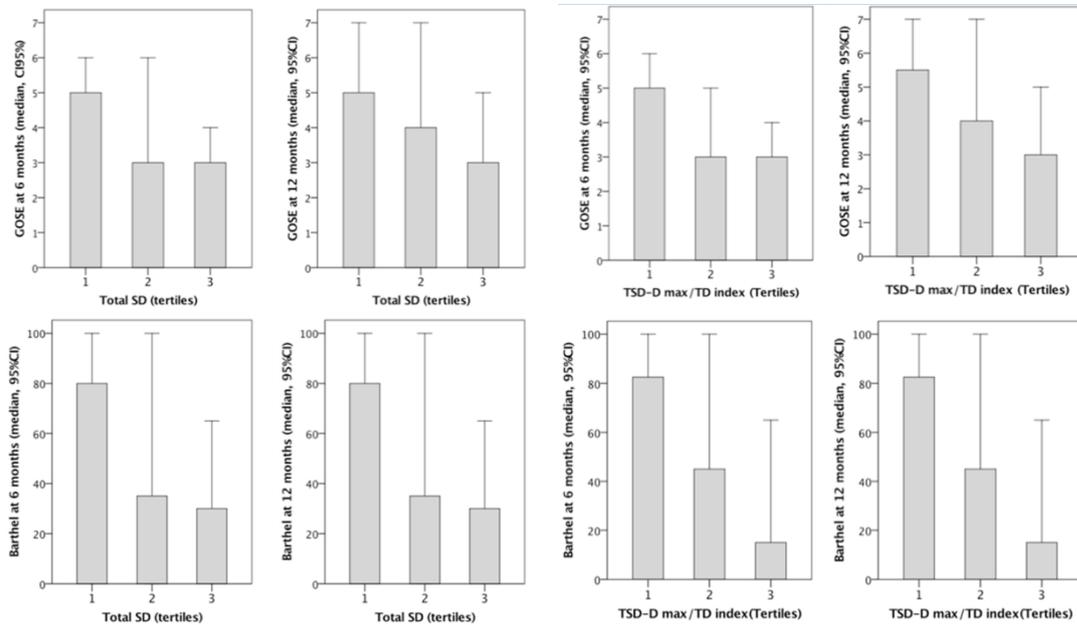


Figure 2. Functional outcome scales according to the values of total SD. Total SD was divided into tertile groups (1: 0–1; 2: 1-13; 3: 13-90). SD = spreading depolarization; GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale; Barthel = Barthel index; CI = confidence interval. Patients with higher number of SD events show worse scores on the GOS-E and Barthel scales (6 and 12 months).

Figure 3. Functional outcome scales according to the values of TSD-D max / TD index (depression index). TSD-D max/TD index was divided into tertile groups (1: 0–0.001; 2: 0.001-0.077; 3: 0.077-0.454). GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale; Barthel = Barthel index; TSD-D max = total SD duration (SD max); TD = total duration of the ECG monitoring; CI = confidence interval. Patients with higher depression rates show worse scores on the GOS-E and Barthel scales (6 and 12 months).

Table 1. Functional outcome in relation to demographic and clinical data, type of brain injury and SD events.

P	S	Age	GCS at onset	Type of lesion MMCAI / TBI	Time (h)	SD type	Cluster SD	GOSE 6 m	GOSE 12 m	mRS 6 m	mRS 12 m	Barthel 6 m	Barthel 12 m
1	M	51	15	MMCAI-L	76	ISD	Yes	3	4	3	3	50	70
2	F	59	15	MMCAI-R	44	ISD	No	3	3	4	4	20	25
3	F	60	9	MMCAI-R	43	ISD	Yes	3	3	4	4	30	40
4	M	46	15	TBI VI	27.6	-	NA	1	1	6	6	0	0
5	F	44	11	MMCAI-L	81	-	NA	3	4	3	3	45	60
6	M	37	15	TBI VI	11	SDA (o)	No	6	6	1	1	100	100
7	M	38	3	TBI VI	9.65	-	NA	6	7	2	1	100	100
8	M	56	unknown	MMCAI-L	28.75	-	NA	3	3	4	4	0	10
9	M	50	10	MMCAI-L	55	SDA (o)	No	3	4	3	3	55	70
10	M	46	unknown	MMCAI-L	54	ISD	Yes	3	3	3	3	35	55
11	M	56	10	MMCAI-L	49	ISD	Yes	3	3	4	4	15	15
12	M	54	15	TBI II	55	SDA (o)	No	7	7	1	1	100	100
13	M	22	unknown	MMCAI-R	67	SDA (o)	No	1	1	6	6	0	0
14	M	59	3	TBI III	28	SDA (o)	Yes	4	5	3	2	65	85
15	M	62	unknown	TBI VI	382	-	NA	3	3	4	3	15	35
16	F	64	7	MMCAI-R	23	ISD	Yes	3	3	4	4	5	5
17	M	52	15	TBI VI	34.35	ISD	Yes	1	1	6	6	0	0
18	M	48	unknown	MMCAI-L	14.5	-	NA	3	3	5	4	0	30
19	M	55	11	MMCAI-L	27	-	NA	3	1	5	6	10	0
20	F	59	11	MMCAI-R	12	ISD	Yes	3	3	4	4	10	10
21	F	65	10	MMCAI-L	56.83	ISD	Yes	3	3	5	4	20	30
22	M	62	8	MMCAI-L	86	ISD	Yes	3	3	4	4	15	30
23	M	57	10	TBI VI	69.5	-	NA	5	5	3	3	80	85
24	M	45	9	TBI II	63.95	SDA (o)	No	5	5	2	2	80	90
25	M	37	unknown	TBI VI	8.5	-	NA	7	7	1	1	100	100
26	F	44	14	MMCAI-R	11	-	NA	4	4	4	3	55	60
27	M	48	3	TBI IV	24.33	ISD	Yes	4	5	3	2	65	80
28	M	51	13	TBI VI	40	ISD	Yes	5	7	1	1	100	100
29	M	57	3	TBI VI	6.15	SDA (o)	No	3	3	4	3	35	60
30	M	21	14	TBI VI	30	-	NA	6	7	1	1	100	100
31	F	61	11	TBI II	55.69	-	NA	5	6	2	2	85	90
32	M	65	unknown	MMCAI-R	51.67	-	NA	3	3	4	4	38	20
33	M	54	5	TBI VI	5.35	ISD	Yes	5	6	3	2	80	95
34	M	49	15	MMCAI-R	16	-	NA	3	4	4	3	28	60
35	M	49	14	MMCAI-R	14.67	-	NA	3	4	4	3	30	60
36	M	65	12	MMCAI-L	79.5	ISD	Yes	3	3	4	4	5	0
37	M	47	14	MMCAI-R	56.75	SDA (o)	No	3	4	4	3	30	60
38	M	41	15	MMCAI-R	78.25	-	NA	3	NA	4	NA	20	NA
39	M	19	3	TBI IV	5.75	SDA (o)	No	NA	NA	NA	NA	NA	NA

P = patient; S = sex; M = male; F = female; MMCAI-R = right malignant middle cerebral artery infarction; MMCAI-L = left malignant middle cerebral artery infarction; TBI = traumatic brain injury; Type of lesion according to the Traumatic Coma Data Bank classification: TBI II (diffuse injury type II), TBI III (diffuse injury type III, bilateral brain swelling), TBI IV (diffuse injury type IV, unilateral brain swelling), TBI VI (evacuated mass lesion); Time (h) = timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours); GCS = Glasgow Coma Scale/Score (3-15); SD = spreading depolarization; SDA (o) = spreading depression activity (only); ISD = isoelectric spreading depolarization; GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale (1: death; 2: vegetative state; 3: severe disability lower; 4: severe disability upper; 5: moderate disability lower; 6: moderate disability upper; 7: good recovery lower; 8: good recovery upper); mRS = modified Rankin Scale (0: no symptoms; 1: no significant disability; 2: slight disability; 3: moderate disability; 4: moderately severe disability; 5: severe disability; 6: dead); Barthel = Barthel index (0-24: total dependency; 25-49: severe dependency; 50-74: moderate dependency; 75-90: mild dependency; 90-99: minimal dependency; 100: no dependency); 6/12 m = 6/12 months.

Table 2. Summary of ECoG data analysis

P	ECoG Total N° SD	ECoG N° SDA	ECoG N° SDA + Conv	ECoG N° ISD	ECoG N° ISD + Conv	ECoG N° SD Conv	Peak D ECoG PTDDD/TDDD	Peak D SD Conv	Peak D Ictal index	Peak D (ECoG) Cluster	Peak D (since insult) Cluster
1	34	16	10	8	0	10	0.5391	3.17	0.0299	5	8.17
2	2	1	0	1	0	0	0.0092	NA	0.0000	NA	NA
3	35	29	0	6	0	0	0.4000	NA	0.0000	2	3.79
4	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
5	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
6	1	1	0	0	0	0	0.0029	NA	0.0000	NA	NA
7	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
8	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
9	3	3	0	0	0	0	0.0226	NA	0.0000	NA	NA
10	32	30	0	2	0	0	0.3795	NA	0.0000	0	2.25
11	62	48	0	14	0	0	0.4572	NA	0.0000	1	3.04
12	4	4	0	0	0	0	0.0220	NA	0.0000	NA	NA
13	11	11	0	0	0	0	0.8984	NA	0.0000	NA	NA
14	13	9	4	0	0	4	0.1503	1.17	0.2151	0	1.17
15	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
16	15	13	0	2	0	0	0.1378	NA	0.0000	1	1.96
17	6	1	3	0	2	5	0.0964	1.43	0.0233	0	1.43
18	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
19	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
20	28	23	3	2	0	3	0.2335	0,50	0.0305	0	0.50
21	9	3	2	1	3	5	0.0884	2.37	0.0068	0	2.37
22	64	0	0	64	0	0	1.0000	NA	0.0000	0	3.58
23	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
24	1	1	0	0	0	0	0.0438	NA	0.0000	NA	NA
25	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
26	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
27	27	25	0	2	0	0	0.2002	NA	0.0000	0	1.01
28	8	3	0	5	0	0	0.1239	NA	0.0000	0	1.67
29	1	1	0	0	0	0	0.0101	NA	0.0000	NA	NA
30	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
31	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
32	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
33	90	53	0	26	11	11	0.9726	2.22	0.0235	1	1.22
34	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
35	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
36	31	0	0	31	0	0	0.9361	NA	0.0000	0	3.31
37	5	5	0	0	0	0	0.0273	NA	0.0000	NA	NA
38	0	0	0	0	0	0	0.0000	NA	0.0000	NA	NA
39	1	1	0	0	0	0	0.0044	NA	0.0000	NA	NA

P = patient; ECoG = electrocorticography; SD = spreading depolarization; SDA = spreading depression activity; Conv = (SD) convulsions; ISD = isoelectric spreading depolarization; Peak D = peak day; PTDDD/TDDD = peak total depression duration per recording day/total depression duration of each day); NA = not available.

Table 3. Relationship between TSD-D max/total recording and TSD-D max/TD peak day index and functional assessment scores

		GOS-E		mRS		Barthel	
		6 months	12 months	6 months	12 months	6 months	12 months
TSD-D max/ recording	TD Total	R: -0.415	R: -0.354	R: 0.293	R: 0.315	R: -0.451	R: -0.451
		p=0.020	p=0.051	p=0.110	p=0.084	p=0.011	p=0.011
TD index	TD Peak day	R: -0.425	R: -0.353	R: 0.307	R: 0.330	R: -0.465	R: -0.465
		p=0.017	p= 0.051	p=0.093	p= 0.070	p= 0.008	p=0.008

GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale; mRS = modified Rankin Scale; Barthel = Barthel index; R = Spearman's Rho (-1 to +1). *Statistical significance: $p < 0.05$. TSD-D max = total SD duration (SD max); TD total recording = total duration of ECoG monitoring; TD peak = total duration of recording on peak day.

Patients with higher depression rates showed worse scores on the GOS-E (6 and 12 months) and Barthel scales (6 and 12 months).

DISCUSSION

Multimodal monitoring in neurocritical patients, who may be sedated, is highly useful because it provides information on patients' functional status that cannot be obtained solely from clinical examination or other morphological investigations.

Since 2002, when Strong et al. confirmed the presence of SD phenomena in humans and recorded CSD phenomena in the cortex of patients with TBI⁴, further studies have been published that confirm the presence of SDs in migraine with aura^{13,28,29}, TBI^{12,5,4,13,30}, SAH^{5,10,21}, ICH⁵, and ischemic stroke^{12,13,31}, with an incidence of more than 50% of monitored patients⁶.

The COSBID group has published consensus recommendations for the recording, analysis, and interpretation of SDs²⁰. Our study corroborates the presence of SDs in patients with MMCAI and TBI. It provides data and incorporates a number of ECoG indices, following the recommendations as a model; we hope that the unification of criteria will allow a more accurate comparison of our results with those of other groups who have studied SDs, allowing our contribution to be added to the body of work on SD pathophysiology. In existing studies, SD incidence varies depending on the type of brain injury: 56% in surgically-evacuated masses in TBI, 60-70% in intracranial hemorrhage (ICH), 70-80% in subarachnoid hemorrhage (SAH), and practically 100% in patients with MMCAI that are surgically decompressed²⁰. The results of our study show an incidence of 58.9%, with the incidence in those with TBI being similar to that described by previous authors (58.8%). In contrast, in patients with MMCAI, the incidence was much lower in our study (59.1%) than would be expected, a point that we think is likely due to the positioning in some patients of the electrode strip in a territory corresponding mainly to the ischemic core; the incidence increases to 75% if we exclude such patients from the analysis. The duration of ECoG monitoring, which in our series

lasted a mean of 96.3 h (44.4-181.8 h) probably also affected this lower incidence, since in some of our patients, the second peak incidence, which usually occurs 6 days after injury, would not have been recorded. A possible connection between the presence of CSDs and age has also been postulated, following a bimodal distribution^{4,5}, with patients < 30 years having a higher incidence (83%) than those aged 39-69 years (33%). We did not observe such age dependence in our series. In fact, most of our patients were older than 40 years, and therefore fell within the age range corresponding to lower incidence, in which the expected figure would be much lower than that which we observed.

Previous studies have found that some clustered SDs recurred at regular intervals⁶, suggesting a repeating cycle of a single SD around a focus of infarcted cortex. We also observed this phenomenon in 2 of our patients who showed a periodic depolarization pattern at highly regular intervals during ECoG monitoring. The presence of clustered SDs has been linked to neurological decline in this type of patient³². The incidence with which SDs present as a cluster could contribute to the failure of the adaptive hemodynamic response, with ISD-type SDs leading to spreading ischemia²⁰. Our study found a high prevalence of ISDs along with the clusters, but the presence of SDs as a cluster *per se* did not show any statistically significant relationship with degree of disability.

The association between seizures and CSDs in humans was first described by Fabricius et al.³³. According to Ullah et al.³⁴ seizures and SDs should be treated as a dynamical continuum of neuronal membrane potential, ion concentrations, metabolic energy, and cell volume. Their model based on computational biology showed spontaneous neuronal transition between seizures and SD. The COSBID group coined the term SD convulsions for those SDs in which epileptic field potentials arise on the tailing end of the direct current shift²⁰. Some authors have noted the possibility that SDs could be considered a biomarker in the development of epilepsy in these patients, although their role in epileptogenesis is still unclear. The incidence of ictal epileptiform events during EEG and ECoG monitoring during the first week after an acute cerebral injury is reported at 23-38%²⁰, similar to what we observed in our patient series (26.1%). In fact, we have also conducted a parallel prospective study using the present series of patients that included an exhaustive clinical and conventional EEG follow-up, but we could not attribute the development of late epilepsy or greater functional disability to these patients. Larger samples are probably needed to confirm or refute this hypothesis.

Anesthetics as propofol and/or midazolam should be used in combination with antiepileptic drugs as third-line therapy of super-refractory status epilepticus. These drugs, often used in ICU, may influence the occurrence of SD¹⁹. Some studies have shown a significant positive association between the use of midazolam and the occurrence of cluster SD and a negative association for ketamine (and also propofol)³⁵. In our study, use of sedative drugs, albeit with a different purpose, might have affected our findings .

In MMCAI patients, surgical treatment with decompressive craniectomy has been demonstrated, with a class I evidence level, to reduce mortality and improve functional prognosis if performed within the first 48 h of the onset of symptoms³⁶. This has highlighted the need to identify biomarkers, so that patients with a high probability of developing MMCAI may be diagnosed and offered surgical treatment as early as possible.

In our study, patients with a longer delay to surgery scored worse on the 3 disability scales at 6 and 12 months. However, our patients also tended to have MMCAI as their primary injury, so we must consider the possibility that the neurological deterioration was caused by the underlying pathology, and not simply by “lost time”. In fact, a previous study carried out in our hospital with a larger sample of patients who underwent decompression for MMCAI found that those patients with delayed decompressive surgery (> 42 h) had more seizures and these were more difficult to control than in patients who underwent early surgery³⁷. The worse scores on the three disability scales in MMCAI patients was probably related to the type of injury rather than the time elapsed between injury and surgery.

Published evidence exists on the association between SD and patient prognosis. The reported mortality rate is up to 60 % for those with ISD phenomena (particularly stroke patients), being higher than that for patients with SDA³⁸. The presence of ISD and a higher PTDDD value have been associated with poor prognosis in patients with brain injury^{38,39,40}. In our series, regardless of the etiology of brain injury, patients with a higher number of SD phenomena in absolute terms (total recording) and normalized for peak day scored worse on the GOS-E (6 months) and Barthel index (6 and 12 months). Patients with a greater number of ISDs (absolute and normalized values) also scored worse on the Barthel index (6 and 12 months). Likewise, patients with higher depression indices (TSD-D max/TD total and TSD-D max/TD peak day) scored worse on the GOS-E (6 and 12 months) and Barthel index (6 and 12 months). In the present study, the GOS-E and Barthel index correlated better than the Rankin scale for patient assessment, probably because the sensitivity for detecting changes with the Rankin scale is lower and more variable⁴¹. In our series, older patients and those with MMCAI scored worse on all 3 disability scales at 6 and 12 months. However, to assess the prognostic value of the electrical storms generated by SD as a reflection of secondary brain injury would require larger samples and multivariate analysis, taking into account other prognostic factors.

Study limitations:

Our study has limitations intrinsic to its observational design and to selection bias. Sedative drugs are routinely used in these patients as part of their standard care and to treat episodes of high ICP. These drugs may affect the frequency of SD episodes. In addition, because only patients who underwent surgical treatment

were included, there was a selection bias. Our findings may therefore not be applicable to severe/moderate TBI, in which surgery is not indicated.

In addition, the modest sample size limits the statistical power of our analysis. For example, although we found that depression index correlated with a worse neurological outcome, we could not prove a significant correlation between SD clusters and outcome. Multicenter studies, with low between-centre heterogeneity at baseline, should be strongly pursued in order to obtain an adequate sample size.

The use of the COSBID group consensus recommendations for the recording, analysis and interpretation of SDs has enabled the unification of criteria, facilitating the comparison of results and allowing conclusions to be drawn on the pathophysiological mechanisms of SDs in the context of these injuries.

Acknowledgements:

We would like to acknowledge Martin Fabricius, from the Department of Clinical Neurophysiology, Rigshospitalet, Copenhagen (Denmark), for his initial assistance and training in the field of SDs. We would also like to thank Anthony J Strong, from the Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London (UK), for his continuing support and encouragement.

Conflicts of Interest and Source of Funding:

Dr Sahuquillo is a recipient of a grant from the Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI08/0480) cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF). For the remaining authors nothing to disclose.

REFERENCES

1. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36(4):557-565. doi:10.1002/ana.410360404
2. Astrup J. Cortical evoked potential and extracellular K⁺, and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8:51.
3. Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):325-337. doi:10.1038/s41582-018-0002-2
4. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 2002;33(12):2738-2743. doi:10.1161/01.STR.0000043073.69602.09
5. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain*. 2006;129(3):778-790. doi:10.1093/brain/awh716
6. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol*. 2008;63(6):720-728. doi:10.1002/ana.21390
7. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1994-2006. doi:10.1093/brain/awq117
8. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic Progression of a Contusion after Traumatic Brain Injury: A Review. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):19-31. doi:10.1089/neu.2011.2122
9. Martínez-Valverde T, Sánchez-Guerrero A, Vidal-Jorge M, et al. Characterization of the Ionic Profile of the Extracellular Space of the Injured and Ischemic Brain: A Microdialysis Study. *J Neurotrauma*. 2017;34(1):74-85. doi:10.1089/neu.2015.4334
10. Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nat Med*. 2009;15(10):1131-1132. doi:10.1038/nm1009-1131
11. Lewis Z, Leng, Matthew E, Fink, Costantino Iadecola. Spreading Depolarization: A Possible New Culprit in the Delayed Cerebral Ischemia of Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol*. 2011;68(1):31-36. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.045.The

12. Strong AJ DR. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2005;30:3-49.
13. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M , Hartings JA, Graf R SA. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;(1-19).
14. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med.* 2011;17(4):439-447. doi:10.1038/nm.2333
15. Dreier JP, Lemale CL, Kola V, Friedman A, Schoknecht K. Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. *Neuropharmacology.*2018;134:189-207. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.09.027
16. Hartings JA, Rolli ML, Lu X-CM, Tortella FC. Delayed secondary phase of peri-infarct depolarizations after focal cerebral ischemia: relation to infarct growth and neuroprotection. *J Neurosci.* 2003;23(37):11602-11610. doi:23/37/11602 [pii]
17. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359-390.
18. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:391-396.
19. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1065-1096. doi:10.1093/brain/awr048
20. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1595-1625. doi:10.1177/0271678X16654496
21. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2009;132(7):1866-1881. doi:10.1093/brain/awp102
22. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, Kasischke KA NM. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat*

Neurosci. 2007;10:754-762.

23. Vilalta A, Sahuquillo J, Poca MA. Metaloproteinasas de matriz en las lesiones neurológicas: ¿Una nueva diana terapéutica? *Rev Neurol.* 2010;51(2):95-107.
24. Hartings JA, Tortella FC, Rolli ML. AC Electrocorticographic Correlates of Peri-Infarct Depolarizations during Transient Focal Ischemia and Reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(5):696-707. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600223
25. Back T, Kohno K HK. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14(12-9).
26. Gyngell ML, Busch E, Schmitz B, Kohno K, Back T, Hoehn-Berlage M HK. Evolution of acute focal cerebral ischaemia in rats observed by localized 1H MRS, diffusion-weighted MRI, and electrophysiological monitoring. *NMR Biomed.* 1995;8(5):206-214.
27. Caney N, Totten AM OC. Guidelines for Management of Severe TBI, 2016. https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf.
28. Eikermann-Haerter K, Negro A AC. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Rev Neurosci.* 2013;24(4):353-363.
29. Eising E, Shyti R, 't Hoen PAC, et al. Cortical Spreading Depression Causes Unique Dysregulation of Inflammatory Pathways in a Transgenic Mouse Model of Migraine. *Mol Neurobiol.* 2017;54(4):2986-2996. doi:10.1007/s12035-015-9681-5.
30. Hartings JA, Watanabe T, Bullock MR, et al. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain.* 2011;134(5):1529-1540. doi:10.1093/brain/awr048
31. Woitzik J, Hecht N, Pinczolits A, et al. Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke. *Neurology.* 2013;80(12). doi:10.1212/WNL.0b013e3182886932
32. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, Sarrafzadeh A, Willumsen L HJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain.* 2006;129:3224-3237.

33. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(9):1973-1984. doi:10.1016/j.clinph.2008.05.025
34. Ullah G, Wei Y, Dahlem MA, Wechselberger M, Schiff SJ. The Role of Cell Volume in the Dynamics of Seizure, Spreading Depression, and Anoxic Depolarization. *PLoS Comput Biol.* 2015;14:1-25.
35. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012;135(8):2390-2398. doi:10.1093/brain/aws152
36. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32(9):2117-2123. doi:10.1161/hs0901.095719
37. Santamarina E, Sueiras M, Toledo M, et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy Res.* 2015;112:130-136. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.02.016
38. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, et al. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1058-1064. doi:10.1016/S1474-4422(11)70243-5
39. Dreier JP, Major S, Pannek H-W, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain.* 2012;135(Pt 1):259-275. doi:10.1093/brain/awr303
40. Winkler MKL, Dengler N, Hecht N, et al. Oxygen availability and spreading depolarizations provide complementary prognostic information in neuromonitoring of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(5). doi:10.1177/0271678X16641424
41. Dromerick AW, Edwards DF DM. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(1):1-8.

Is spreading depolarization a risk factor for late epilepsy? A prospective study in patients with traumatic brain injury and malignant ischemic stroke undergoing decompressive craniectomy.

M.Sueiras, V. Thonon, E. Santamarina, Á.Sánchez-Guerrero, Maria A. Poca, M. Quintana, M. Riveiro, D. Gándara, J. Sahuquillo.

Neurocrit Care 2020

DOI: 10.1007/s12028-020-01107-x

Copyright © 2020 by Springer Nature and The Neurocritical Care Society.

Reproducido con permiso:

Springer Science+Business Media, LLC
Permissions Team
Springer.com

ORIGINAL WORK



Is Spreading Depolarization a Risk Factor for Late Epilepsy? A Prospective Study in Patients with Traumatic Brain Injury and Malignant Ischemic Stroke Undergoing Decompressive Craniectomy

Maria Sueiras^{1,2,3*} , Vanessa Thonon¹, Estevo Santamarina⁴, Ángela Sánchez-Guerrero², Marilyn Riveiro⁵, Maria-Antonia Poca^{2,3,6}, Manuel Quintana⁴, Dario Gándara^{2,6} and Juan Sahuquillo^{2,3,6}

© 2020 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society

Abstract

Objective: Spreading depolarizations (SDs) have been described in patients with ischemic and haemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and migraine with aura, among other conditions. The exact pathophysiological mechanism of SDs is not yet fully established. Our aim in this study was to evaluate the relationship between the electrocorticography (ECoG) findings of SDs and/or epileptiform activity and subsequent epilepsy and electroclinical outcome.

Methods: This was a prospective observational study of 39 adults, 17 with malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) and 22 with traumatic brain injury, who underwent decompressive craniectomy and multimodal neuromonitoring including ECoG in penumbral tissue. Serial electroencephalography (EEG) recordings were obtained for all surviving patients. Functional disability at 6 and 12 months after injury were assessed using the Barthel, modified Rankin (mRS), and Extended Glasgow Outcome (GOS-E) scales.

Results: SDs were recorded in 58.9% of patients, being more common—particularly those of isoelectric type—in patients with MMCAI ($p < 0.04$). At follow-up, 74.7% of patients had epileptiform abnormalities on EEG and/or seizures. A significant correlation was observed between the degree of preserved brain activity on EEG and disability severity (R [mRS]: +0.7, R [GOS-E, Barthel]: -0.6, $p < 0.001$), and between the presence of multifocal epileptiform abnormalities on EEG and more severe disability on the GOS-E at 6 months (R : -0.3, $p = 0.03$) and 12 months (R : -0.3, $p = 0.05$). Patients with more SDs and higher depression ratios scored worse on the GOS-E (R : -0.4 at 6 and 12 months) and Barthel (R : -0.4 at 6 and 12 months) disability scales ($p < 0.05$). The number of SDs ($p = 0.064$) and the depression ratio ($p = 0.1$) on ECoG did not show a statistically significant correlation with late epilepsy.

Conclusions: SDs are common in the cortex of ischemic or traumatic penumbra. Our study suggests an association between the presence of SDs in the acute phase and worse long-term outcome, although no association with subsequent epilepsy was found. More comprehensive studies, involving ECoG and EEG could help determine their association with epileptogenesis.

*Correspondence: msueiras@vhebron.net

¹ Department of Clinical Neurophysiology, Vall d'Hebron University Hospital, Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Keywords: Depolarization, Penumbra, Decompressive craniectomy, Seizure

Introduction

Spreading depolarization (SD) is a generic term to describe a whole spectrum of waves in the gray matter of the central nervous system characterized by an abrupt sustained depolarization of neurons observed as a large slow potential change (SPC) [1]. SD was first described by Leão in 1944 as a slowly (1–5 mm/min) cortical spreading depression (CSD) of spontaneous electrical activity [2]. In electrically active tissue, SDs induce a short-lasting spreading depression of activity (SDA), but progressively prolonged in metabolically impaired areas (such the ischemic or traumatic penumbra) induce persistent electrical inactivity. The SD in which SPC spreads in electrically silent tissue are termed 'isoelectric SD' (ISD) because a SDA is not possible [3]. The presence of CSD has been described in different pathologies, including ischemic and hemorrhagic stroke, traumatic brain injury (TBI) and migraine with aura [4]. These electrical phenomena can be detected by electrocorticography (ECoG) in the areas surrounding the injured brain ('penumbra') [5, 6] and in recent decades, there has been growing interest in them as a new potential source of secondary injury. SDs are likely in relationship with a wide range of delayed secondary mechanisms (edema, neuroinflammatory responses, free radical production, etc.) described mainly in ischemic stroke or TBI that may increase the volume of damaged tissue and, if left uncontrolled, worsen patient outcomes [5–11]. An association has been reported between SD and seizures recorded by ECoG. Eventually, spreading convulsions (SDCon) have been recorded as epileptic field potentials arising from the SPC of SD [6, 12]. Based on these data, SDs have been proposed as biomarkers of epileptogenesis [6], apart from being associated to epileptic activity occurring as SDCon and/or early symptomatic seizures during the acute phase of stroke and TBI [6, 13]. Stroke and TBI are risk factors for developing both early and late epilepsy [14–16]. The incidence of post-stroke epilepsy ranges from 2 to 20%, and nearly 50% of newly diagnosed epilepsies in patients older than 60 years are attributable to this cause [17]. This incidence increases to more than half of patients with malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) undergoing decompressive craniectomy (DC) [16]. With regard to TBI, epilepsy incidence follows ranges from 2 to 50% depending on the injury severity and accounts for an estimated 20% of symptomatic epilepsy [18]. Both are different in pathogenesis but they likely share common mechanisms after brain insult responsible for the development of SD or epileptogenesis [19].

Patients with severe TBI and MMCAI are usually admitted to neurointensive care units and require multimodal neuromonitoring [20]. Scalp EEG alone may not be sufficient to reliably diagnose SDs [21, 22]. ECoG with subdural electrodes is the gold standard for intracranial monitoring of SD in humans [5, 6, 12]. DC represents one of therapeutic option in MMCAI [23, 24] and in TBI (in cases refractory to first-tier therapies for intracranial hypertension) [25], and it allows to be complemented with placement of an electrode strip applied directly on the tissue regions including the ischemic or traumatic penumbra; therefore, they seem adequate models for the study of the possible value of these electrical phenomena as biomarkers of epileptogenesis.

In a previous study, we conducted in two-patient cohorts with large hemispheric stroke and TBI, we found different SD phenomena in the ischemic or traumatic penumbra [26]. Our aim in this study was to identify the frequency and characteristics of SD phenomena and to assess their association with the presence of epileptiform activity using ECoG and scalp EEG monitoring in patients with MMCAI or moderate/severe TBI who required DC, and subsequently, to evaluate the relationship their value as markers of development of epilepsy and their relationship with the clinical outcome of these patients.

Material and Methods

Study Design

This was a prospective multidisciplinary observational study carried out over 31 months (February 2009 to September 2013) at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona. The ECoG data were part of our contribution of our institution to the international multicentre study COSBID (CoOperative Study on Brain Injury Depolarizations, www.cosbid.org) [12]. We recruited 39 consecutive patients who met the following criteria: (1) aged 18 to 70 years, (2) moderate or severe TBI (GCS score \leq 13), (3) mass lesions or brain swelling that according to the attending neurosurgeon required craniotomy, or 4) patients with MMCAI treated with DC. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our institution [PR-ATR-17/9/2008]. We excluded patients with contraindications for invasive monitoring (e.g. clotting disorders, infection, etc.) and those with clinical signs suggestive of brain death.

All TBI patients were treated according to the 2007 updated Brain Trauma Foundation clinical guidelines [27], with the target of maintaining ICP below 20 mmHg

using stepwise therapeutic measures. In cases of refractory intracranial hypertension and in the absence of space-occupying lesions of a significant volume, patients were treated with DC. MMCA infarction was considered in patients with complete compromise of the MCA with proximal arterial occlusion, in whom diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed a volume greater than 90 cm³ in the first 6 h or 145 cm³ at 14 h [28]. Patients with MMCAI were also monitored with sequential CT scans until 72–96 h; candidates for craniectomy were those with a hypodensity greater than 50% of the MCA territory, midline shift of at least 5 mm, or ICP over 20 mmHg. Some patients required lobectomy (1/39) or infarctectomy (2/39).

Multimodality Neuromonitoring

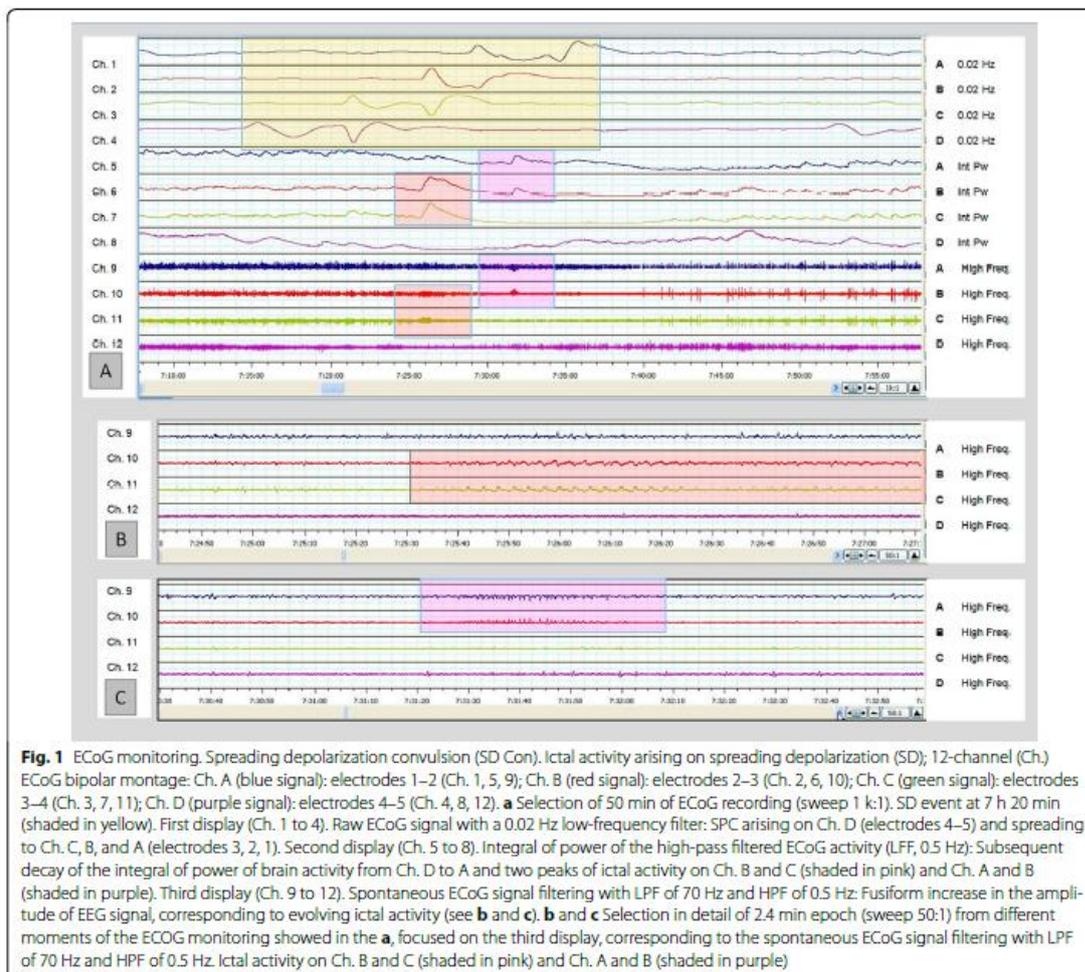
In accordance with standard protocols in our unit, all these patients who required multimodal neuromonitoring received an intracranial pressure (ICP) sensor, mean arterial pressure (MAP) monitoring, retrograde catheterization of the jugular bulb (SjO₂), brain tissue oxygen pressure (PtO₂) with a Licor[®] CMP system (Integra Lifesciences Corporation, Plainsboro, NJ, USA) and a 100 kDa cerebral microdialysis catheter (M Dialysis AB, Stockholm, Sweden). In these patients, we also placed an ECoG strip and used the protocol designed by Fabricius and Lauritzen for the COSBID project [6]. ECoG electrodes were inserted after lesion evacuation or DC, with a subdural strip of six 5-mm-diameter platinum electrodes (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). Data from the monitors were collected using a computerized system (ML880 PowerLab/30, ADInstruments, New South Wales, Australia). The ECoG signal was recorded continuously, on a bipolar montage, using an AC amplifier with a low-frequency limit of 0.02 Hz, a sampling rate of 200/s and a recording range ±10 mV. SDs were identified and classified using a specific offline protocol, from analysis of bipolar channel ECoG recordings. To improve the detection of depressions accompanied by spreading stereotyped slow potential changes (SPC) the signal was also filtered in the conventional EEG range (0.5–70 Hz) and squared to obtain the power. This procedure provided three selected displays with 4 derivations (A, B, C, D) each of them (total 12) corresponding to the same ECoG period (epoch): First display (Ch.1–4) with the raw ECoG signal with a 0.02 Hz low-frequency filter; second display (Ch.5–8) with the integral of power of the high-pass filtered ECoG activity (LFF, 0.5 Hz); third display (Ch. 9–12) with spontaneous ECoG signal filtering with HFF of 70 Hz and LFF of 0.5 Hz. Each SD was identified by the spreading depression (channels 9–12) and change in the integral of the power of the ECoG (channels 5–8), accompanied by

SPC that followed an unequivocal, stereotypical sequential propagation in the adjacent channels (channels 1–4) (Fig. 1a). All analysis was conducted by expert neurophysiologists (MS, VT) by following the COSBID's recommendations for analysis and interpretation [29]. The time and duration of each SD was recorded analysing the depression in the high-frequency band, specifically the exponential decay of the integral ECoG power (maximum duration = SD-D max) and the total SD duration was calculated (sum total of SD-D max = TSD-D max) per patient and per day. The sum of the longest depression durations of all individual SDs (TSD-D max) during each 24h period was also normalized to the total time of valid recordings, obtaining the *total SD-induced depression durations per recording days* (TDDD). *Peak total SD-induced depression duration of a recording day* (PTDDD) was defined as the longest TDDD among all recording days in a given patient. The depression ratios were calculated from the TDDD and PTDDD and the corresponding total recording duration (TRD). Each type of SD and seizures arising from SD (SDCon) were also analysed. The total ictal ratio and peak ictal ratio were calculated from the duration of the ictal epileptiform events and the duration of ECoG recording. SDs that presented as clusters were also analysed, as were the "peak" days (Table 1 and supplementary table S1).

EEG, Seizures and Disability Assessment at Follow Up

Electrophysiological data, outcome and statistical analysis were independently assessed by different reviewers. The ECoG evaluation (by MS, VT) was a blind reviewing process to the statistical researcher (MQ), and expert neurologists (ES) and neurosurgeons (DG, MAP, JS) who assess the functional outcomes.

The follow-up protocol included EEGs at 1, 3, 6, and 12 months, and annually thereafter. The EEG evaluation was carried out by an expert neurophysiologist (MS) often as a blind procedure for the presence of clinical seizures. The purpose was to study the later outcome of the bioelectrical activity and the early detection and treatment of epileptic seizures. All patients had a waking and daytime sleep EEG recording (30–90 min duration), obtained with a 64-channel Deltamed Coherence digital polygraph EEG (Natus Europe GmbH, München Germany). Additional investigations were performed according to the patient's clinical progress. The EEG findings were described taking into account the standardized international nomenclature of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) and the agreed terminology for the neurocritical patient according to the American Clinical Neurophysiology Society [30]. Background activity was classified into six categories based on the presence or absence of alpha



rhythm, and its distribution and frequency (Table 1 and Supplementary Table 2). Interictal epileptiform abnormalities (IEAs) were classified based on their duration and number of phases (Supplementary Table 2 and Supplementary Fig. 1).

When present, time of onset of seizures was recorded by an expert neurologist of the Epilepsy Unit (ES), and seizures were classified as early (occurring within the first 2 weeks) or late (after 2 weeks) after injury or stroke. Functional outcome was assessed at 6 and 12 months after injury, using the Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E), the modified Rankin Scale (mRS) and the Barthel Index (Table 1 and Supplementary Table 3).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM software SPSS Statistics V22.0 (Chicago, USA). Data were presented as number and percentage of patients for categorical variables and median (maximum–minimum) for continuous variables. Statistical significance for the differences between groups was assessed using Pearson's Chi-square test or Fischer exact test for categorical variables and the nonparametric Mann–Whitney *U* test for continuous variables. The Spearman correlation coefficient was also used to quantify the association between quantitative variables. A *p* value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Table 1 Summary of patients characteristics, ECoG analysis, EEG features and functional assessment in the follow-up

Variable	All N = 39	Type of injury		p value
		TBI (n = 17)	MMCAI (n = 22)	
Age, mean ± SD	50.1 ± 11.6	46.9 ± 12.9	52.6 ± 10.2	0.135
Sex (male)	31 (79.5%)	16 (94.1%)	15 (68.2%)	0.106
GCS	11 (3–15)	10 (3–15)	11 (7–15)	0.228
Time (h)	40 (5–382)	28 (5–382)	50 (11–86)	0.086
ECoG				
Total Nº SD	1 (0–90)	1 (0–90)	11 (0–64)	0.082
Nº SD Con (SD + seizure)	0 (0–11)	0 (0–11)	0 (0–10)	0.824
Depression ratio (PTDDD/TRD)	0.01 (0–1)	0.01 (0–1)	0.140 (0–1)	0.105
Ictal ratio (peak day)	0 (0–0.21)	0 (0–0.21)	0 (0–0.03)	0.846
Late clinical seizures	21 (53.8%)	11 (64.7%)	10 (45.5%)	0.232
EEG – Alpha rhythm (EEG background)				
Bilateral	7 (20.6%)	7 (53.8%)	0 (0%)	<0.001
Bilateral asymmetric	5 (14.7%)	0 (0%)	5 (23.8%)	
Bilateral asymmetric slow	4 (11.8%)	4 (30.8%)	0 (0%)	
Unilateral	10 (29.4%)	1 (7.7%)	9 (42.9%)	
Unilateral slow	7 (20.6%)	0 (0%)	7 (33.3%)	
No alpha	1 (2.9%)	1 (7.7%)	0 (0%)	
EEG - Frontal delta waves (FDW)	5 (12.8%)	0 (0%)	5 (22.7%)	0.056
EEG - Interictal epileptiform abnormalities (IEA)	20 (51%)	4 (23.5%)	16 (72.7%)	0.002
EEG – Nº foci	1 (0–4)	0 (0–3)	1.5 (0–4)	0.011
Functional prognosis				
GOSE at 6 months	3 (1–7)	5 (1–7)	3 (1–4)	<0.001
GOSE at 12 months	4 (1–7)	5.5 (1–7)	3 (1–4)	0.001
mRS at 6 months	4 (1–6)	2.5 (1–6)	4 (3–6)	0.001
mRS at 12 months	3 (1–6)	2 (1–6)	4 (3–6)	<0.001
Barthel at 6 months	32.5 (0–100)	80 (0–100)	20 (0–55)	0.001
Barthel at 12 months	60 (0–100)	80 (0–100)	20 (0–55)	<0.001

Characteristics according to the type of injury

GCS Initial Glasgow Coma Scale score (3–15), MMCAI-R right malignant middle cerebral artery infarction, MMCAI-L left malignant middle cerebral artery infarction, PTDDD peak total SD-induced depression duration of a recording day, SD spreading depolarization, SDCon spreading convulsion (SD + seizure), TBI traumatic brain injury, Time (h) timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours), TRD total recording duration

Background (alpha): bilateral = alpha > 9 Hz; bilateral asymmetric = one hemisphere > 9 Hz; bilateral asymmetric slow = both hemispheres < 9 Hz and asymmetric; unilateral = alpha > 9 Hz only in one hemisphere, unilateral slow = alpha < 9 Hz only in one hemisphere, No = no alpha

GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale (1: death; 2: vegetative state; 3: severe disability lower; 4: severe disability upper; 5: moderate disability lower; 6: moderate disability upper; 7: good recovery lower; 8: good recovery upper); mRS = modified Rankin Scale (0: no symptoms; 1: no significant disability; 2: slight disability; 3: moderate disability; 4: moderately severe disability; 5: severe disability; 6: dead); Barthel = Barthel index (0–24: total dependency; 25–49: severe dependency; 50–74: moderate dependency; 75–90: mild dependency; 90–99: minimal dependency; 100: no dependency)

Data are presented as counts (percentage), mean ± standard deviation, median (range)

Results

Thirty-nine patients were included 31 men and 8 women. The mean age was 50.1 ± 11.64 years (min: 19, max: 65). Twenty-two patients had a MMCAI (66%; 11 with left MCA and 11 with right MCA) and 17 (34%) had moderate or severe TBI. None of the patients had a past history of epilepsy. All patients had both cerebral cortex and white matter affected. The median time between brain injury and surgery was 40 h (min:

5.75 h, max: 382 h) (Table 1 and Supplementary Table 1). Patients with MMCAI had a longer period before craniectomy than those with TBI, although this difference was not statistically significant ($p = 0.086$). The median electroclinical follow-up period of the 39 enroled patients was 23 months (min: 1 week, max: 51 months). In 6 of the 39 patients, patients were lost for follow-up because of death (2 TBI and 2 MMCAI) or early transfer to another hospital or city (2/39). Thirty-one patients (31/39) were treated with

antiseizure medication (ASM) and all of them received intravenous anesthetics during the acute phase.

ECoG-Monitoring During ICU Stay

The median duration of ECoG monitoring was 88.8 h (min: 44.4, max: 239.3 h). The most frequently observed local activity pattern was burst-suppression, although continuous or semi-continuous delta activity of 1–4 Hz and/or flat pattern were also observed frequently on some channels depending on the presence of SDA or ISD episodes. SDs were recorded in 23 (58.9%) of the 39 patients (13 MMCAI and 10 TBI), being more common in patients with MMCAI (56.5%) (Table 1 and Supplementary Table 1). SD incidence increased to 74% of patients when we excluded those in whom brain activity continued to follow a flat pattern on ECoG (mainly MMCAI patients). The total number of SDs per patient ranged from 1 to 90. The PTDDD/TRD ratio ranged from 0.0029 to 1 and was higher in patients with MMCAI than in those with TBI, but the difference was not statistically significant (Table 1 and Supplementary Table 1). The number of ISD was higher in MMCAI patients than in TBI patients, being statistically significant for both absolute values (total recording, $p=0.041$) and peak day ($p=0.039$). In 65.21% of patients, the peak depolarization day occurred on day 0 (within the first 24 h of recording). SDs presented as clusters in 35.8% of patients (14/39), of whom 85.7% had ISDs. The peak day for clustered SDs was day 0 of recording for 64.28% of patients. Patients with SD clusters were also those with the most SD episodes. The presence of clustered SDs had no correlation with disability severity or type of lesion. Of the patients with SDs, 26.08% (3 TBI and 3 MMCAI/23) had SDCoN; for most of these patients (5/6), the peak day occurred on day 0 of recording. SDCoN were identified as local ictal epileptiform activity, comprised of evolving rhythmic delta activity superimposed sharply contoured with a close temporal correlation with the SDs (Fig. 1). In patient 14 (TBI), a scalp EEG was recorded simultaneously during ECoG: ECoG showed a high ictal ratio but the surface EEG did not detect seizures.

EEG, Seizures and Disability Assessment at Follow Up

Epilepsy or Epileptiform Activity on Scalp EEG

At follow-up, epileptic seizures occurred in 53.8% (21/39) of patients and therefore considered to develop epilepsy (Table 1 and Supplementary Table 1). Only two patients had early symptomatic seizures as acute symptomatic seizures (ASS). Motor symptoms were most common, presenting in 81% (18 patients): 40% were focal-aware motor seizures and 60% were generalized tonic-clonic seizures or focal motor seizures to bilateral tonic clonic seizures. No status epilepticus was detected in any

patient. Monotherapy was used in 82% of patients treated with ASM. Twenty-seven percent of patients developed refractory epilepsy during follow-up.

No correlation was established between ECoG findings and late seizures (Table 2). Four of the 6 (4/6) patients who had early ictal activity on ECoG (SDCoN) developed late seizures (3 of whom had IEAs on EEG at follow-up). However, the ictal ratio on ECoG did not show a statistically significant correlation with secondary epilepsy or with type of injury. In the 5 patients who had clinical evidence of seizures before 2 months, only 2 had SDs on ECoG.

On EEG, interictal epileptiform abnormalities (IEAs) were observed in 51% of patients (20 patients; MMCAI, 4 TBI) (Table 1 and Supplementary Table 1, 2). Although the presence of IEAs was significantly more common in patients with MMCAI (80%, $p=0.002$), the first occurrence of IEAs was between the 1st and 30th months of follow-up and was not significantly different between MMCAI and TBI patients. We did observe a general pattern of higher incidence of IEAs with longer time elapsed between the injury and DC.

There was no exact correlation between the clinical evidence of seizures and the IEA finding in the EEG. In 9 of the 22 patients with secondary epilepsy (7 TBI, 2 MMCAI), no IEAs were observed (negative EEG). In contrast, IEAs were observed (positive EEG) in 8 patients with no clinically apparent seizure symptoms. Taking these together, 74.4% of patients (29/39) had epileptiform abnormalities on EEG and/or seizures, and these findings were more common in older patients. In patients with a positive clinical diagnosis and positive electrophysiological diagnosis, the time to detection was similar in both modes of diagnosis (6–12 months). In addition, the presence of IEAs or development of epilepsy was significantly associated with MMCAI ($p<0.05$).

When we analysed IEA locations, 65% of patients with a positive EEG had abnormalities in more than one location (2–4 epileptic foci) (Table 1 and Supplementary Table 2), and could potentially be considered to have multifocal epilepsy (Fig. 2). However, only 61.5% of these patients showed clinical evidence of seizures. Fifteen percent (6/39) of all the patients had 3 or 4 epileptic foci, half of whom were pharmacoresistant. The highest diagnostic yield from EEG in terms of detection of number of foci (IEAs) was obtained between 6 and 24 months of follow-up, independently of starting ASM early in some patients.

The most commonly identified IEA morphology was biphasic sharp-and-slow-wave (19/40; 15 MMCAI, 4 TBI), followed by biphasic sharp wave (13/40; 8 MMCAI, 5 TBI), biphasic spike (4/40; 3 MMCAI, 1 TBI), and polyphasic spike (4/40; 4 MMCAI) (Supplementary Fig. 1).

Table 2 Patient characteristics, ECoG analysis, EEG features and functional assessment in the follow-up according to epilepsy

Variable	Epilepsy		p value
	No (n = 10)	Yes (n = 29)	
Age, mean ± SD	44.0 ± 17.9	52.2 ± 7.9	0.190
Sex (male)	8 (80%)	23 (79.3%)	1.000
Type of injury			0.297
MMCAI-R	3 (30%)	8 (27.6%)	
MMCAI-L	1 (10%)	10 (34.5%)	
TBI	6 (60%)	11 (37.9%)	
GCS	12 (5–15)	11 (9–14)	0.742
Time (h)	28.5 (11–58)	44 (15–59)	0.385
ECoG			
Total N° SD	0 (0–7)	5 (0–33)	0.064
N° SD Con (SD + seizure)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.734
Depression ratio (PTDDD/TRD)	0 (0–0.1)	0.04 (0–0.4)	0.102
Ictal ratio (peak day)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.501
EEG – alpha rhythm (EEG background)			0.163
Bilateral	3 (42.9%)	4 (14.8%)	
Bilateral asymmetric	1 (14.3%)	4 (14.8%)	
Bilateral asymmetric slow	0 (0%)	4 (14.8%)	
Unilateral	1 (14.3%)	9 (33.3%)	
Unilateral slow	1 (14.3%)	6 (22.2%)	
No alpha	1 (14.3%)	0 (0%)	
EEG – Frontal delta waves (FDW)	0 (0%)	5 (17.2%)	0.302
Functional prognosis			
GOSE at 6 months	3 (3–3.5)	3 (3–5)	0.478
GOSE at 12 months	3.5 (3–4)	4 (3–5.5)	0.379
mRS at 6 months	4 (3–4.5)	3 (2.5–4)	0.429
mRS at 12 months	3.5 (3–4)	3 (2–4)	0.273
Barthel at 6 months	20 (0–55)	38 (20–80)	0.184
Barthel at 12 months	20 (0–55)	38 (20–80)	0.184

GCS Initial Glasgow Coma Scale score (3–15), MMCAI-R right malignant middle cerebral artery infarction, MMCAI-L left malignant middle cerebral artery infarction, PTDDD peak total SD-induced depression duration of a recording day, SD spreading depolarization, SDCon spreading convulsion (SD + seizure), TRD total recording duration, TBI traumatic brain injury, Time (h) timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours)

Background (alpha): bilateral = alpha > 9 Hz; bilateral asymmetric = one hemisphere > 9 Hz; bilateral asymmetric slow = both hemispheres < 9 Hz and asymmetric; unilateral = alpha > 9 Hz only in one hemisphere, unilateral slow = alpha < 9 Hz only in one hemisphere, no = no alpha

GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale (1: death; 2: vegetative state; 3: severe disability lower; 4: severe disability upper; 5: moderate disability lower; 6: moderate disability upper; 7: good recovery lower; 8: good recovery upper); mRS = modified Rankin Scale (0: no symptoms; 1: no significant disability; 2: slight disability; 3: moderate disability; 4: moderately severe disability; 5: severe disability; 6: dead); Barthel = Barthel index (0–24: total dependency; 25–49: severe dependency; 50–74: moderate dependency; 75–90: mild dependency; 90–99: minimal dependency; 100: no dependency)

Data is presented as counts (percentage), mean ± standard deviation, median (interquartile range)

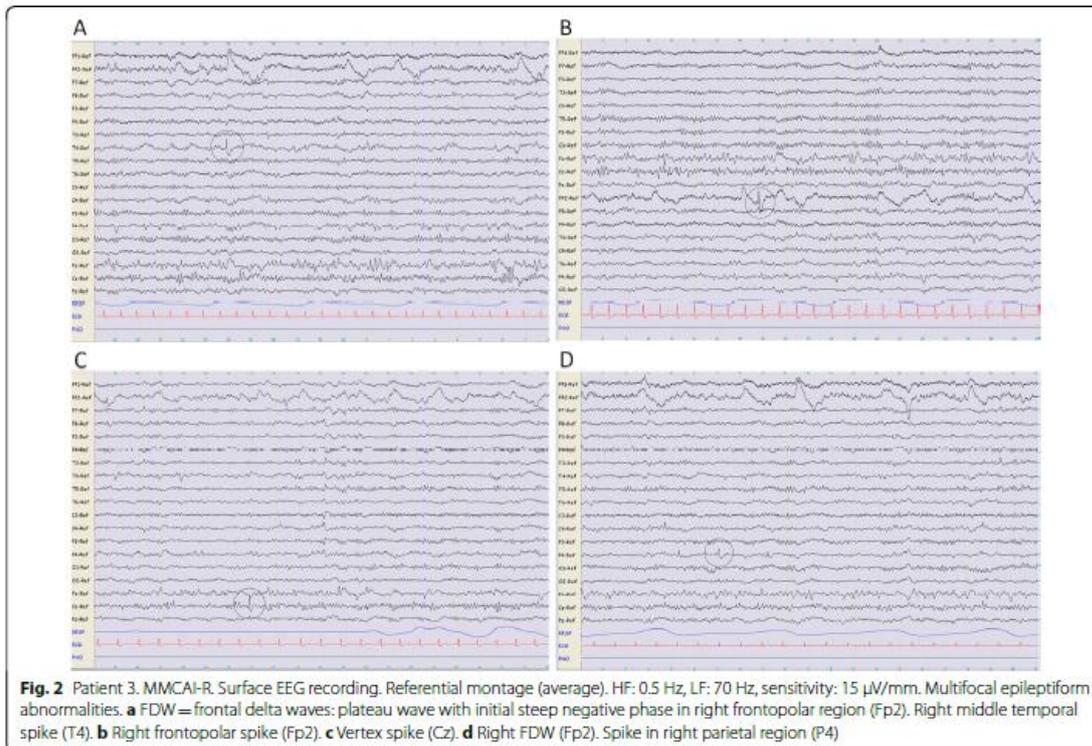
Biphasic sharp-and-slow-wave IEAs were more common in patients with MMCAI than in TBI ($p=0.061$). Biphasic sharp-and-slow-wave abnormalities generally presented in series and in temporo-centro-parietal regions, the positive phase reaching greater amplitude than the negative phase. The polyphasic spikes were most evident in the fronto-temporal regions (F7/ F8 > T3/T4 electrodes positioned according to the International 10–20 System).

On some patients' EEGs (5/29, all with MMCAI), intermittent stereotyped slow waves were observed in fronto-polar regions (FSW). These consisted of a delta wave, with voltage over 100 microV and approximate duration of 1000–1500 ms, with a steep negative phase, often followed by a descending plateau before the true positive phase (Fig. 2a, b). This type of wave was observed mainly during the first few months of follow-up, and had no evident association with time elapsed to craniectomy. Regarding background EEG activity, only 24 patients reached maximum alpha frequencies of 9–11 Hz in at least one hemisphere (Table 1 and Supplementary Table 2). A greater degree of abnormal background activity and multifocal IEAs were associated with poor functional prognosis ($p < 0.05$) (Fig. 3).

Functional Prognosis

Mortality in the first year reached 10% (2 TBI and 2 MMCAI), and 17% (7/39) at 2 years: 3 of the patients died within 1 month and 4 died between 6 and 23 months. Regarding functional outcomes, at 6 months, 64.1% of the patients scored ≤ 60 on the Barthel Index (severe disability), and at 12 months, 60%. On the mRS, 56.4% scored ≥ 4 (moderate-severe disability) at 6 months, and 38.4% at 12 months. On the GOS-E, 84.6% scored ≤ 5 (moderate-severe disability) at 6 months, and 74.3% at 12 months. When assessing disability, we found that the worst scores on all three scales were obtained in older patients ($p < 0.02$) and patients with MMCAI ($p < 0.05$). Other clinical variables included polytherapy, which was associated with a better score on the Barthel Index (at 6 and 12 months).

On ECoG and EEG, several findings were associated with worse disability scores (Table 3 and Supplementary Table 1, 2, 3). The main associations were between: (1) higher number of SDs, both absolute value (total recording) and normalized for the peak day, and GOS-E (6 months) and Barthel score (6 and 12 months) ($p < 0.05$) (Table 3); (2) higher depression ratios (TDDD/TRD and PTDDD/TRD) and GOS-E ($R: -0.4$ at 6 months, $p < 0.05$) and Barthel score ($R: -0.4$ at 6 and 12 months, $p < 0.02$) (Table 3); (3) greater number of epileptiform foci on EEG and GOS-E at 6 months ($R: -0.337$, $p = 0.039$) and 12 months ($R: -0.323$, $p = 0.05$) (Fig. 3); and (4) preserved background EEG frequency and GOS-E, Barthel,



and mRS scores ($p < 0.001$), in that none of the patients with preserved bilateral alpha rhythm became dependent (Fig. 3). In contrast, other data such as ictal ratio and clustered SDs on ECoG, or FSW on EEG, did not show a statistically significant correlation with disability severity.

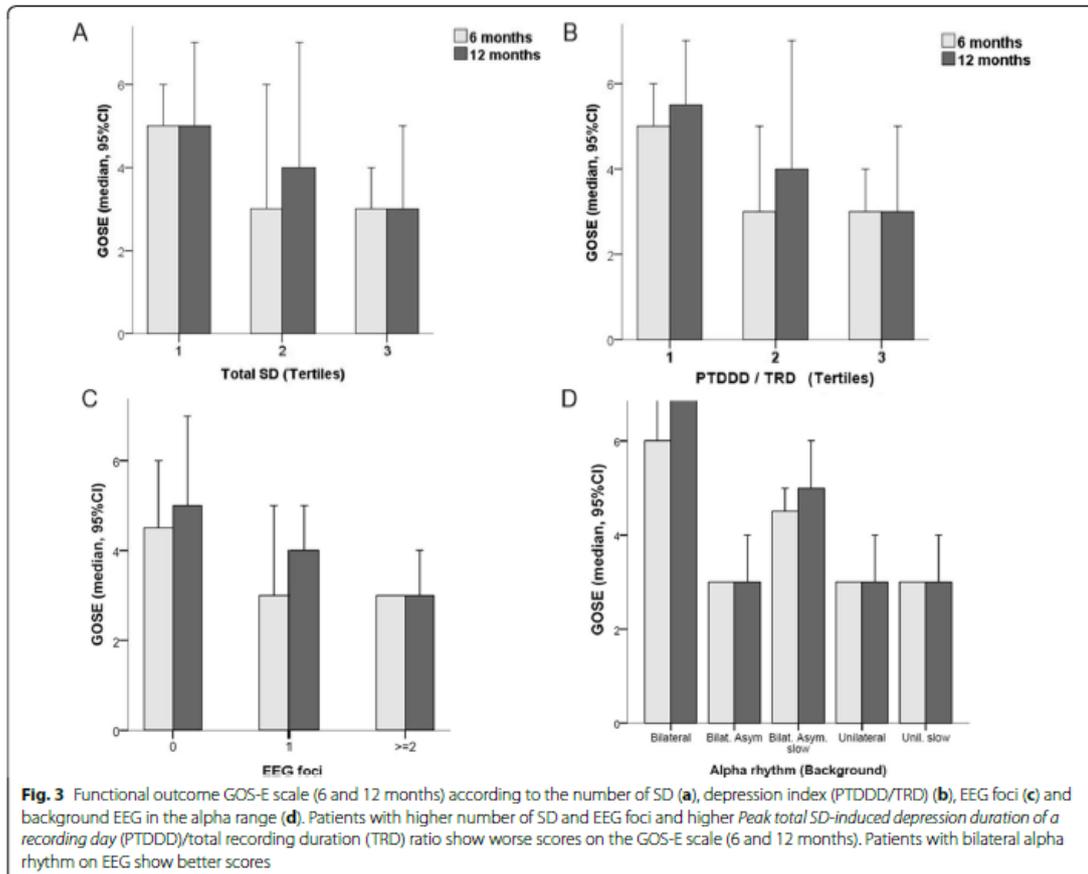
Discussion

This study looked at the correlation between acute electrophysiological (ECoG) findings in patients with MMCAI or TBI who had undergone DC and several long-term parameters that included scalp EEG pattern, epileptogenesis, and functional outcome. Our data show that there is a correlation between SD incidence and type in the functional outcome but not in the development of secondary epilepsy in ischemic stroke patients or TBI requiring DC.

Some previous studies have confirmed an association between SDs and epileptic activity [13, 31] and analysed the relationship between SDs and radiological and clinical parameters, including development of epilepsy and functional status [32]. However, until now we did not have an EEG-detailed electrophysiological

and clinical description from the follow-up of such patients, as we have obtained in this series. It is difficult to determine how big a part each potential factor plays in the progression of these primary injuries, the development of secondary epilepsy, and the functional prognosis.

The term SD describes a wave in the grey matter of the central nervous system resulting from a breakdown of the homeostasis of the major ion gradients (in particular potassium) between neurons and the extracellular space [1, 6, 33]. It represents a biochemical (release of neurotransmitters such as glutamate) and morphological alteration including neuronal swelling, distortion of dendritic spines, a large change in the slow electrical potential, and silencing of brain electrical activity (spreading depression) [1]. In response, microvascular reactivity leads to either transient hyperperfusion (physiological hemodynamic response) in healthy tissue or severe hypoperfusion (inverse hemodynamic response, or spreading ischemia) in penumbral tissue at risk of progressive damage and delayed neural death, contributing to lesion progression [1, 11, 32–34].



Development of Secondary Epilepsy

An interesting study by Ullah et al. reproduced neuronal swelling during spreading ischemia, and their complex computational model has allowed them to describe the effects of cell volume on neuronal dynamics as a unified continuum for epileptic seizures, SDs and anoxic depolarizations as a result of the rearrangement of different ions (such as extracellular potassium concentration) and oxygen homeostasis [35]. Studies on human brain tissue have shown an association between SDs and paroxysmal depolarizations that give way to epileptiform activity typical of seizures [36], and inhibition using gamma-aminobutyric acid (GABA) has been reported to prevent this process [37]. The concurrence of seizures and CSD was first described in humans by Fabricius et al. [13]. SDs increase neuronal excitability and facilitate the synchronization of neuronal discharges in the presence of partial disinhibition of damaged neuronal tissue [38]. Unlike a previous study [31] that found significantly more peak

SDs and significantly longer peak depression periods in patients who developed post-haemorrhagic epilepsy and late epileptic seizures, our data did not show a clear correlation between SD incidence, SD type, or depression ratio in the development of secondary epilepsy. Although our sample size was larger, other factors may have contributed to this discrepancy, such as: (a) duration of ECoG monitoring, which in the previous study allowed a second incidence peak to be recorded at day 7, (b) aetiology: the previous study looked at subarachnoid hemorrhage and had a higher incidence of SD than in our patients, and (c) assessment of late seizures: the previous study used a semi-structured telephone interview up to 3 years after injury. Despite these points, the incidence of SDCon in our series was similar to that previously reported [31]. Four of the six patients in whom ictal epileptiform activity was observed on ECoG had late epileptic seizures and IEAs on EEG at follow-up. However, given the small number of patients who had seizure

Table 3 Relationship between number of SD and depression ratio (TDDD/TRD – PTDDD/TRD) and functional assessment scores

	GOS-E		mRS		Barthel	
	6 months	12 months	6 months	12 months	6 months	12 months
SD total						
Total recording	<i>R</i> : -0.390 <i>p</i> =0.030	<i>R</i> : -0.323 <i>p</i> =0.077	<i>R</i> : 0.280 <i>p</i> =0.128	<i>R</i> : 0.302 <i>p</i> =0.099	<i>R</i> : -0.431 <i>p</i> =0.016	<i>R</i> : -0.431 <i>p</i> =0.01
Peak day	<i>R</i> : -0.370 <i>p</i> =0.041	<i>R</i> : -0.313 <i>p</i> =0.086	<i>R</i> : 0.269 <i>p</i> =0.143	<i>R</i> : 0.284 <i>p</i> =0.122	<i>R</i> : -0.426 <i>p</i> =0.017	<i>R</i> : -0.426 <i>p</i> =0.017
Depression ratios						
TDDD/TRD Total recording	<i>R</i> : -0.415 <i>p</i> =0.020	<i>R</i> : -0.354 <i>p</i> =0.051	<i>R</i> : 0.293 <i>p</i> =0.110	<i>R</i> : 0.315 <i>p</i> =0.084	<i>R</i> : -0.451 <i>p</i> =0.011	<i>R</i> : -0.451 <i>p</i> =0.011
PTDDD/TRD Peak day	<i>R</i> : -0.425 <i>p</i> =0.017	<i>R</i> : -0.353 <i>p</i> =0.051	<i>R</i> : 0.307 <i>p</i> =0.093	<i>R</i> : 0.330 <i>p</i> =0.070	<i>R</i> : -0.465 <i>p</i> =0.008	<i>R</i> : -0.465 <i>p</i> =0.008

Patients with higher number of SD and depolarization rates showed worse scores on the GOS-E (6 and 12 months) and Barthel scales (6 and 12 months)

GOS-E Extended Glasgow Outcome Scale, mRS modified Rankin Scale; Barthel Barthel index; *R* Spearman's Rho (-1 to +1)

Depression ratios TDDD/TRD = Total SD-induced depression durations per recording days/total recording of ECoG monitoring; PTDDD = Peak total SD-induced depression duration of a recording day/ total recording duration on peak day; TRD total recording = total recording duration; TRD peak day = total duration of recording on peak day. SD = spreading depolarization

*Statistical significance: *p* < 0.05

activity on ECoG in our series, it was not possible to establish a relationship between the presence of electrical seizure activity on ECoG and increased risk of secondary epilepsy. Similarly, we cannot conclude that patients with SDs had earlier first presentation of epileptic seizures.

The high rate of epilepsy in our group of patients may stand out to readers. In the literature, the estimated rate of epilepsy after all strokes is approximately 2–15% [39], whereas our study involved patients with MMCAI, a group in whom epilepsy has been reported in more than 50% [16, 40]. It is likely that the high rate in our sample is due not only to the severity of injury and cortical compromise, but also to the rigorous electroclinical follow-up. The highest prevalence of epileptiform abnormalities on EEG occurred between 6 and 12 months, independently of whether patients were on ASM, and in older patients.

Whether early seizures after a stroke or TBI constitute a risk factor for subsequent epilepsy is debated: in some studies they have been considered as such [41, 42], while in others the correlation has been less clear [43]. Some authors have reported them to be a potential factor in exacerbation of tissue damage [43–46]. Our study did not confirm the development of epilepsy or worse functional outcome in patients with early symptomatic seizures, probably because the incidence of early seizures was very low. The EEG monitoring in the ICU phase demonstrated that a large number of early epileptic seizures were subclinical, that is, their clinical presentation was not motor [47]; in addition, our study (similarly to the

COSBID group) confirms that ECoG could detect epileptiform activity that was not observed on scalp EEG. The methodology in our study was not specifically aimed at detecting nonconvulsive seizures in the first hours after injury; however, the ECoG monitoring (<1 week in most patients) did allow us to carry out an EEG study in one of the patients with a high ictal ratio on ECoG, but we did not observe concurrent EEG seizure activity to support the diagnosis of subclinical early seizures (and potential treatment modification). In our opinion, both the patients' functional disability—many had residual aphasia that made history-taking difficult—and the high percentage of patients with IEAs on EEG with no apparent clinical evidence of seizures forces us to consider the possibility that some seizures may have been subclinical, even after recovery of conscious level, in the subacute or chronic phase, thereby showing the essential role of monitoring and close electrophysiological follow-up.

Craniectomy itself has been suggested as a risk factor for epilepsy, as by its very nature it involves patients with more extensive primary brain injuries, such as TBI or MMCAI [14, 15]. At the same time, there are studies that demonstrate that patients whose post-stroke surgery was delayed more than 48 h had significantly more seizures than those who underwent early craniectomy [24, 48–50]. Similarly, patients with deferred craniectomies have been found to have a lower probability of remaining seizure-free at follow-up [16]. Our study supports the correlation between delayed surgery and the presence of IEAs, which was particularly significant for patients with MMCAI.

Functional Disability

One of the factors associated with poor functional outcome was delay to surgery. The time elapsed from brain injury to DC is a crucial element in the management and outcome of these patients [14, 24, 49–51]. Decompressive surgery reduces the mortality rate to 30% in MMCAI, and one of the factors associated with better functional status is performing this within 24 h [49]. Our results are in line with previous studies, as patients in our study with a greater delay to surgery scored worse on the disability scales. However, given that the patients with MMCAI were also those who had the longest delays to surgery, we must consider the possibility that worse neurological outcome was associated not only with “lost” time, but with the underlying primary injury.

The presence of SDs in the penumbra can also affect functional prognosis in neurocritical patients. In our series, both the incidence and duration of SDs had an effect on functional disability severity, in that patients with a greater number of SDs (total SD and peak day SD) and higher depression ratios (which also includes the SD duration) scored worse on 2 of the 3 scales used (the Barthel Index and the GOS-E being more sensitive in this respect). These findings coincide with other studies that linked these phenomena with later injury, in turn affecting functional outcome [11]. Within the SDs, ISDs showed a statistical trend with prognosis, which is in line with other multicentre prospective studies that found a close association with an unfavourable outcome at 6 months [4, 29, 34]. Thus, these could represent a potential therapeutic target. Previous authors, investigating the proposal that one of the mechanisms may be glutamate receptor activation, observed that MK801 (an NMDA receptor antagonist) reduced the frequency of perinfarct depolarizations and the size of the infarct [52, 53].

Lastly, although the association between disability severity and abnormal brain activity on EEG after an extensive brain injury such as TBI or MMCAI may seem obvious, the fact that this study confirms this reciprocity (not only with background EEG frequency but also with the number of epileptic foci) supports the value of EEG as an indicator of brain function beyond the diagnosis of epilepsy.

Study Limitations

One of main limitations is the sample size, it may limit the statistical power of our analysis, and be one of the reasons of the lack of association of SD with epilepsy. Another problem is the effect of the different treatments in the results: the use of anesthetics, usually administered in the ICU, may affect SD occurrence [54] in the acute phase; on the other hand, some patients with acute

symptomatic seizures maintained the treatment with ASM and it might decrease EEG sensitivity for detection of epileptic abnormalities and, in addition, we obtained wake and daytime sleep EEG recordings (not nighttime sleep).

Our study showed an association between SD and functional outcome, and these electrophysiological markers should be considered in different clinical trials performed in acute brain injury such TBI to confirm this prognostic value and subsequently if they should be treated specifically to improve the results in these patients. Regarding epileptogenesis, the study of only electrophysiological markers may be not sufficient to explain epileptogenesis in these brain injuries and more exhaustive and large studies including these markers combined with other biomarkers (biochemical, neuroimaging) should be performed to allow us to consider antiepileptogenic treatments.

Electronic supplementary material

The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12028-020-01107-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Author details

¹ Department of Clinical Neurophysiology, Vall d’Hebron University Hospital, Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. ² Neurotrauma and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d’Hebron Research Institute (VHIR), Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. ³ Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. ⁴ Epilepsy Unit, Department of Neurology, Vall d’Hebron University Hospital, Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. ⁵ Neurotrauma Intensive Care Unit, Vall d’Hebron University Hospital, Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. ⁶ Department of Neurosurgery, Vall d’Hebron University Hospital, Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Martin Fabricius, Department of Clinical Neurophysiology, Rigshospitalet, Copenhagen (Denmark), for the initial assistance and training in the field of SDs. We would also like to thank Anthony J Strong, Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London (UK), for his continuing support and encouragement.

Author Contributions

MS and JS were involved in the study design. MAP, DG, and JS carried out the patient recruitment and the neurosurgical procedures; and supervised the clinical management in ICU with MR, MS, ES, and ASG were involved in data collection. MS carried out the analysis and interpretation of the neurophysiological data and aided in interpreting the results with help from VT. ES carried out the clinical follow-up and contributed to the interpretation of the clinical results. MQ verified the statistical methods. MS drafted the manuscript and performed the figures. JS directed the project and encouraged to investigate. All authors provided critical feedback and helped shape the research, and critically reviewed the manuscript and approved the final version.

Source of support

Dr. Sahuquillo is a recipient of a grant from the Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) (FIS PI08/0480) cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF). We have based this paper on two previous studies that were published in the journal *Medicina Intensiva* (www.elsevier.es/medintensiva) and the *Journal of Clinical Neurophysiology* (www.clinicalneurophys.com).

Conflict of interest

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Ethical approval and Informed consent

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee [PR-ATR-17/9/2008] of Vall d'Hebron Research Institute (VHIR) of Barcelona (Spain).

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 17 May 2020 Accepted: 5 September 2020

Published online: 30 September 2020

References

1. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17:439–47.
2. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:391–6.
3. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M, et al. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10:1058–64.
4. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf RSA. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:17–35.
5. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 2002;33:2738–43.
6. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain*. 2006;129:778–90.
7. Hacke W, Schwab S, Horn M. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53:309–15.
8. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. *Etiol Outcome Patterns Neurol*. 1998;50:1940–3.
9. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723–5.
10. Wu H-M, Huang S-C, Vespa P, Howda DA, Bergsneider M. Redefining the pericontusional penumbra following traumatic brain injury: evidence of deteriorating metabolic derangements based on positron emission tomography. *J Neurotrauma*. 2013;30:352–60.
11. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sué M, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain*. 2010;133:1994–2006.
12. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37:1595–625.
13. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarizations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1973–84.
14. Honeybul S, Ho KM. Long-term complications of decompressive craniectomy for head injury. *J Neurotrauma*. 2011;28:929–35.
15. Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL, Kim LJ, Schubert GB, Longstreth WT, Becker KJ. Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:721–5.
16. Santamarina E, Sueiras M, Toledo M, Guzman L, Torné R, Riveiro M, et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy Res*. 2015;112:130–6.
17. Feyissa AM, Hasan T, Meschia J. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol*. 2019;26:18–e3.
18. Garner R, La Rocca M, Vespa P, Jones N, Monti MM, Toga AW, et al. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis. *Epilepsia*. 2019;60:2151–62.
19. 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.
20. Poca MA, Benejam B, Sahuquillo J, Riveiro M, Frascheri L, Merino MA, et al. Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful? *J Neurosurg*. 2010;112:648–57.
21. Lückl J, Lemale CL, Kola V, Horst V, Khojasteh U, Oliveira-Ferreira AJ, et al. The negative ultraslow potential, electrophysiological correlate of infarction in the human cortex. *Brain*. 2018;141:1734–52.
22. Hofmeijer J, van Kaam CR, van de Werff B, Vermeer SE, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Detecting cortical spreading depolarization with full band scalp electroencephalography: an illusion? *Front Neurol*. 2018;9:1–9.
23. Kasner SE, Demchuk AM, Berroschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:2117–23.
24. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaud E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215–22.
25. Hutchinson PJ, Kollias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2017;29:175–6.
26. Sueiras M, Thonon V, Santamarina E, Sánchez-guerrero Á, Poca MA, Quintana M, et al. Cortical spreading depression phenomena are frequent in ischemic and traumatic penumbra: a prospective study in patients with traumatic brain injury and large hemispheric ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2019. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000648>.
27. Caney N, Totten AM OC. Guidelines for management of severe TBI, 2016. https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf. Accessed Jun 13 2019.
28. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberley WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1222–38.
29. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37:1595–625.
30. Hirsch LJ, Laroche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:1–27.
31. Dreier JP, Major S, Pannek H-W, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain*. 2012;135:259–75.
32. Hartings JA, Strong AJ, Fabricius M, Manning A, Bhatia R, Dreier JP, et al. Spreading depolarizations and late secondary insults after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26:1857–66.
33. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*. 2009;132:1866–81.
34. Hartings JA, Watanabe T, Bullock MR, Okonkwo DO, Fabricius M, Woitzik J, et al. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain*. 2011;134:1529–40.
35. Ullah G, Wei Y, Dahlem MA, Wechselberger M, Schiff SJ. The role of cell volume in the dynamics of seizure, spreading depression, and anoxic depolarization. *PLoS Comput Biol*. 2015;14:1–25.
36. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95:1–5.
37. Lippmann K, Kamintsky L, Kim SY, Lublinsky S, Prager O, Nichtweiss JF, et al. Epileptiform activity and spreading depolarization in the

-
- blood-brain barrier-disrupted peri-infarct hippocampus are associated with impaired GABAergic inhibition and synaptic plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:1803–19.
38. Eickhoff M, Kovac S, Shahabi P, Khaleghi Ghadiri M, Dreier J, Stummer W, et al. Spreading depression triggers ictal activity in partially disinhibited neuronal tissues. *Exp Neurol.* 2014;253:1–15.
 39. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000;57:1617–22.
 40. Brondani R, Garcia De Almeida A, Abraham Cherubini P, Mandelli Mota S, De Alencastro LC, Antunes ACM, et al. High risk of seizures and epilepsy after decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2017;7:51–61.
 41. Kim HJ, Park KD, Choi KG, Lee HW. Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure. *BMC Neurol.* 2016;16:1–10.
 42. Bentes C, Peralta AR, Martins H, Casimiro C, Morgado C, Franco A, et al. Seizures, EEG abnormalities and outcome of ischemic stroke patients. *Epilepsia.* 2017;2:441–52.
 43. 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.
 44. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology.* 2003;60:1441–6.
 45. Huang C-W, Saposnik G, Fang J, Steven DA, Burneo JG. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology.* 2014;82:768–76.
 46. Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LDA, van Dijk EJ, et al. Poststroke epilepsy is associated with a high mortality after a stroke at young age: follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation study. *Stroke.* 2015;46:2309–11.
 47. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62:1743–8.
 48. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215–22.
 49. Daou B, Kent AP, Montano M, Chalouhi N, Starke RM, Tjoumakaris S, et al. Decompressive hemicraniectomy: predictors of functional outcome in patients with ischemic stroke. *J Neurosurg.* 2016;124:1773–9.
 50. Jabbarli R, Oppong MD, Dammann P, Wrede KH, El Hindy N, Özkan N, et al. Time is brain! Analysis of 245 cases with decompressive craniectomy due to subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;98(689–694):e2.
 51. Vahedi K. Decompressive hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11:113–9.
 52. Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Correlation between peri-infarct dc shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport.* 1993;4:709–11.
 53. Gill R, Andiné P, Hillered L, Persson L, Hagberg H. The effect of MK-801 on cortical spreading depression in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:371–9.
 54. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012;135:2390–8.

Table S1. Summary of ECoG results and electro-clinical features related to epilepsy development

P	Type of injury	Time (h)	ECoG						EEG		Late Clinical Seizures	ASM
			Total N° SD	Type of SD				Peak D Depression Ratio	Peak D Ictal Ratio	N° foci		
				N° SDA	N° SDA Con	N° ISD	N° ISD Con					
1	MMCAI-L	76	34	16	10	8	0	0.5391	0.0299	1	MS	LEV
2	MMCAI-R	44	2	1	0	1	0	0.0092	0.0000	1	MS+SG	PHT
3	MMCAI-R	43	35	29	0	6	0	0.4000	0.0000	4	MS+SG	LEV
4	TBI	27.6	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	-	-
5	MMCAI-L	81	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	1	-	-
6	TBI	11	1	1	0	0	0	0.0029	0.0000	0	MS	VPA+LEV
7	TBI	9.65	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	-	VPA
8	MMCAI-L	28.75	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	2	-	LEV
9	MMCAI-L	55	3	3	0	0	0	0.0226	0.0000	3	-	-
10	MMCAI-L	54	32	30	0	2	0	0.3795	0.0000	3	MS+SG	LEV+OXC
11	MMCAI-L	49	62	48	0	14	0	0.4572	0.0000	2	MS	ESL
12	TBI	55	4	4	0	0	0	0.0220	0.0000	0	-	OXC
13	MMCAI-R	67	11	11	0	0	0	0.8984	0.0000	0	-	-
14	TBI	28	13	9	4	0	0	0.1503	0.2151	1	MS+SG	VPA
15	TBI	382	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	3	MS+SG	LEV
16	MMCAI-R	23	15	13	0	2	0	0.1378	0.0000	0	-	-
17	TBI	34.35	6	1	3	0	2	0.0964	0.0233	0	-	-
18	MMCAI-L	14.5	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	2	-	-
19	MMCAI-L	27	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	TCS	PGB
20	MMCAI-R	12	28	23	3	2	0	0.2335	0.0305	0	-	-
21	MMCAI-L	56.83	9	3	2	1	3	0.0884	0.0068	2	MS	LEV
22	MMCAI-L	86	64	0	0	64	0	1.0000	0.0000	3	MS	ESL
23	TBI	69.5	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	1	MS+SG	LEV+VPA
24	TBI	63.95	1	1	0	0	0	0.0438	0.0000	0	OD	LEV
25	TBI	8.5	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	MS+SG	LEV
26	MMCAI-R	11	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	2	-	GBP
27	TBI	24.33	27	25	0	2	0	0.2002	0.0000	0	MS+SG	LTG+OXC
28	TBI	40	8	3	0	5	0	0.1239	0.0000	0	HyM	PHT+LEV
29	TBI	6.15	1	1	0	0	0	0.0101	0.0000	3	CPS	LEV
30	TBI	30	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	-	PHT
31	TBI	55.69	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	0	MS+SG	VPA
32	MMCAI-R	51.67	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	2	MS	LEV
33	TBI	5.35	90	53	0	26	11	0.9726	0.0235	0	MS+SG	LEV
34	MMCAI-R	16	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	2	-	LEV
35	MMCAI-R	14.67	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	1	-	-
36	MMCAI-L	79.5	31	0	0	31	0	0.9361	0.0000	0	-	-
37	MMCAI-R	56.75	5	5	0	0	0	0.0273	0.0000	0	MS	LEV
38	MMCAI-R	78.25	0	0	0	0	0	0.0000	0.0000	1	-	PTH
39	TBI	5.75	1	1	0	0	0	0.0044	0.0000	0	-	-

P = patient; MMCAI-R = right malignant middle cerebral artery infarction; MMCAI-L = left malignant middle cerebral artery infarction; TBI = traumatic brain injury; Time (h) = timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours); SD = spreading depolarization; SDA = spreading depression activity; ISD = isoelectric spreading depolarization; SDA+Conv = SDA + Spreading convulsion; ISD+Con = ISD + spreading convulsion; depression ratio = Peak total SD-induced depression duration of a recording day (PTDDD) / total recording duration (TRD); MS = motor seizure; SG= secondary generalized; TCS = tonic clonic seizure; OD = ocular deviation; HyP = Hypermotor seizure; CPS = complex partial seizure; ASM = antiseizure medication

Table S2. Summary of EEG features

P	S	Age	Type of injury	Time (h)	Alpha rhythm (Background)	FDW	Nº foc (IEA)	Loc foc 1	Loc foc 2	Loc foc 3	Loc foc 4	Mor foc 1	Mor foc 2	Mor foc 3	Mor foc 4
1	M	51	MMCAI-L	76	Unil. Slow	Yes	1	Cz	-	-	-	1	-	-	-
2	F	59	MMCAI-R	44	Unilateral	Yes	1	C4	-	-	-	1	-	-	-
3	F	60	MMCAI-R	43	Unilateral	Yes	4	C4	Fz	T4	Fp2	1	1	2	2
4	M	46	TBI	27.6	NA	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
5	F	44	MMCAI-L	81	Bilat. Asym.	No	1	T3	-	-	-	2	-	-	-
6	M	37	TBI	11	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
7	M	38	TBI	9.65	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
8	M	56	MMCAI-L	28.75	Unilateral	No	2	F7	T5	-	-	4	2	-	-
9	M	50	MMCAI-L	55	Unilateral	Yes	3	Cz	T5	Fp1	-	1	2	1	-
10	M	46	MMCAI-L	54	Bilat. Asym.	No	3	T3	Cz	P3	-	2	3	2	-
11	M	56	MMCAI-L	49	Unil. Slow	No	2	T5	Fz	-	-	2	2	-	-
12	M	54	TBI	55	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
13	M	22	MMCAI-R	67	NA	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
14	M	59	TBI	28	Bilateral	No	1	F4	-	-	-	3	-	-	-
15	M	62	TBI	382	Unilateral	No	3	F7	P3	F3	-	2	2	1	-
16	F	64	MMCAI-R	23	Bilateral Asym.	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
17	M	52	TBI	34.35	NA	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
18	M	48	MMCAI-L	14.5	Unil. Slow	No	2	F7	O1	-	-	4	2	-	-
19	M	55	MMCAI-L	27	Bilateral Asym.	Yes	0	-	-	-	-	-	-	-	-
20	F	59	MMCAI-R	12	Unil. Slow	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
21	F	65	MMCAI-L	56.83	Unil. Slow	No	2	C3	F3	-	-	1	2	-	-
22	M	62	MMCAI-L	86	Unilateral	No	3	P3	T3	F7	-	2	2	4	-
23	M	57	TBI	69.5	Bilat. Asym. Slow	No	1	T4	-	-	-	1	-	-	-
24	M	45	TBI	63.95	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
25	M	37	TBI	8.5	NA	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
26	F	44	MMCAI-R	11	Unilateral	No	2	P4	Cz	-	-	2	3	-	-
27	M	48	TBI	24.33	Bilat. Slow	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
28	M	51	TBI	40	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
29	M	57	TBI	6.15	Bilat. Asym. Slow	No	3	T3	C3	Fp1	-	1	1	1	-
30	M	21	TBI	30	Bilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
31	F	61	TBI	55.69	Bilat. Asym. Slow	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
32	M	65	MMCAI-R	51.67	Unilateral	No	2	F7	Fp2	-	-	1	2	-	-
33	M	54	TBI	5.35	NA	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
34	M	49	MMCAI-R	16	Unilateral	No	2	T4	P4	-	-	3	2	-	-
35	M	49	MMCAI-R	14.67	Bilateral Asym.	No	1	F8	-	-	-	4	-	-	-
36	M	65	MMCAI-L	79.5	Unilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
37	M	47	MMCAI-R	56.75	Unilateral	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-
38	M	41	MMCAI-R	78.25	Unil. Slow	No	1	T4	-	-	-	2	-	-	-
39	M	19	TBI	5.75	No	No	0	-	-	-	-	-	-	-	-

P = patient; S = sex; F = female; M = male; MMCAI-R = right malignant middle cerebral artery infarction; MMCAI-L = left malignant middle cerebral artery infarction; TBI = traumatic brain injury; Time (h) = timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours); Background (alpha): bilateral = alpha > 9 Hz; bilateral asymmetric = one hemisphere >9 Hz; bilateral asymmetric slow = both hemispheres < 9 Hz and asymmetric; unilateral = alpha > 9 Hz only in one hemisphere, unilateral slow = alpha < 9 Hz only in one hemisphere, No = no alpha; NA = Not available; FDW = frontal delta waves; N° foc (IEA) = number of foci of interictal epileptiform abnormalities; Loc. foc = location of focus (IEA) using the international 10/20 System; Mor. Foc = morphology of the IEA: 1: biphasic sharp wave, 2: biphasic sharp-and-slow wave, 3= biphasic spike, 4 = polyphasic spike.

Table S3. Summary of functional assessment scores after brain injury

P	S	Age	GCS	Type of injury	Time (h)	GOSE 6 m	GOSE 12 m	mRS 6 m	mRS 12 m	Barthel 6 m	Barthel 12 m
1	M	51	15	MMCAI-L	76	3	4	3	3	50	70
2	F	59	15	MMCAI-R	44	3	3	4	4	20	25
3	F	60	9	MMCAI-R	43	3	3	4	4	30	40
4	M	46	15	TBI VI	27.6	1	1	6	6	0	0
5	F	44	11	MMCAI-L	81	3	4	3	3	45	60
6	M	37	15	TBI VI	11	6	6	1	1	100	100
7	M	38	3	TBI VI	9.65	6	7	2	1	100	100
8	M	56	unknown	MMCAI-L	28.75	3	3	4	4	0	10
9	M	50	10	MMCAI-L	55	3	4	3	3	55	70
10	M	46	unknown	MMCAI-L	54	3	3	3	3	35	55
11	M	56	10	MMCAI-L	49	3	3	4	4	15	15
12	M	54	15	TBI II	55	7	7	1	1	100	100
13	M	22	unknown	MMCAI-R	67	1	1	6	6	0	0
14	M	59	3	TBI III	28	4	5	3	2	65	85
15	M	62	unknown	TBI VI	382	3	3	4	3	15	35
16	F	64	7	MMCAI-R	23	3	3	4	4	5	5
17	M	52	15	TBI VI	34.35	1	1	6	6	0	0
18	M	48	unknown	MMCAI-L	14.5	3	3	5	4	0	30
19	M	55	11	MMCAI-L	27	3	1	5	6	10	0
20	F	59	11	MMCAI-R	12	3	3	4	4	10	10
21	F	65	10	MMCAI-L	56.83	3	3	5	4	20	30
22	M	62	8	MMCAI-L	86	3	3	4	4	15	30
23	M	57	10	TBI VI	69.5	5	5	3	3	80	85
24	M	45	9	TBI II	63.95	5	5	2	2	80	90
25	M	37	unknown	TBI VI	8,5	7	7	1	1	100	100
26	F	44	14	MMCAI-R	11	4	4	4	3	55	60
27	M	48	3	TBI IV	24.33	4	5	3	2	65	80
28	M	51	13	TBI VI	40	5	7	1	1	100	100
29	M	57	3	TBI VI	6,15	3	3	4	3	35	60
30	M	21	14	TBI VI	30	6	7	1	1	100	100
31	F	61	11	TBI II	55.69	5	6	2	2	85	90
32	M	65	unknown	MMCAI-R	51.67	3	3	4	4	38	20
33	M	54	5	TBI VI	5.35	5	6	3	2	80	95
34	M	49	15	MMCAI-R	16	3	4	4	3	28	60
35	M	49	14	MMCAI-R	14.67	3	4	4	3	30	60
36	M	65	12	MMCAI-L	79.5	3	3	4	4	5	0
37	M	47	14	MMCAI-R	56.75	3	4	4	3	30	60
38	M	41	15	MMCAI-R	78.25	3	NA	4	NA	20	NA
39	M	19	3	TBI IV	5.75	NA	NA	NA	NA	NA	NA

P = patient; S = sex; M = male; F = female; MMCAI-R = right malignant middle cerebral artery infarction; MMCAI-L = left malignant middle cerebral artery infarction; TBI = traumatic brain injury; Type of lesion according the Traumatic Coma Data Bank classification: TBI II (diffuse injury type II), TBI III (diffuse injury type III, bilateral brain swelling), TBI IV (diffuse injury type IV, unilateral brain swelling), TBI VI (non-evacuated mass lesion); Time (h) = timing of decompressive craniectomy after brain injury (hours); GCS = Initial Glasgow Coma Scale score (3-15); GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale (1: death; 2: vegetative state; 3: severe disability lower; 4: severe disability upper; 5: moderate disability lower; 6: moderate disability upper; 7: good recovery lower; 8: good recovery upper); mRS = modified Rankin Scale (0 : no symptoms; 1: no significant disability; 2: slight disability; 3: moderate disability; 4: moderately severe disability; 5: severe disability; 6: dead); Barthel = Barthel index (0-24: total dependency; 25-49: severe dependency; 50-74: moderate dependency; 75-90: mild dependency; 90-99: minimal dependency; 100: no dependency); 6/12 m = 6/12 months. NA = non available.

**Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts
and decompressive craniectomies**

E. Santamarina, M. Sueiras, M. Toledo, L. Guzmán, R. Torné, M. Riveiro, M.
Quintana, X. Salas Puig, J. Sahuquillo, J. Alvarez Sabín.

Epilepsy Research 2015 May; 112:130-6. PMID:25847348.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.016.

0920-1211/© 2015 Elsevier B.V.

Reproducido con permiso:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092012111500042X?via%3Dihub>



Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies



E. Santamarina^{a,c,d,*}, M. Sueiras^{c,d,e}, M. Toledo^a, L. Guzman^e,
R. Torné^{c,d,f}, M. Riveiro^{c,d,g}, M. Quintana^{a,c}, X. Salas Puig^a,
J. Sahuquillo^{c,d,f}, J. Álvarez Sabín^{a,b,c}

^a Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

^b Neurovascular Research Unit, University Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

^c Universitat Autònoma Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^d Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), University Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

^e Department of Neurophysiology, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

^f Department of Neurosurgery, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

^g Department of Intensive Medicine Care, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain

Received 27 October 2014; received in revised form 16 February 2015; accepted 27 February 2015
Available online 10 March 2015

KEYWORDS

Vascular epilepsy;
Malignant stroke;
Craniectomy

Summary Patients with malignant middle cerebral artery (MCA) infarctions who have undergone craniectomy are susceptible to the development of vascular epilepsy. Our objective was to study the factors that might influence the occurrence of seizures in this group of patients.

Materials and methods: All patients who developed malignant MCA infarction and had undergone decompressive craniectomy in our center between November 2002 and January 2014 were evaluated. In the subsequent follow-up, we evaluated the clinical outcomes and attempted to identify the factors that were related to the occurrence of seizures.

Results: We evaluated a total of 80 patients. The median time at which the craniectomy was performed was 40.5 h after the stroke. Seizures occurred in 47.5% of all patients. The mortality rate within the first week was 16%, and of those who survived 53.7% developed seizures; 9% of these seizures were acute symptomatic, and 44.8% were remote. The median onset of remote seizures was seven months, and the majority of these were motor seizures with generalization. Notably, the patients with seizures exhibited longer delays from stroke to craniectomy, greater

* Corresponding author at: Epilepsy Unit—Department of Neurology, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain. Tel.: +34 687762325; fax: +34 934894257.

E-mail address: esantama@vhebron.net (E. Santamarina).

involvements of the temporal lobe and a higher rate of post-craniectomy recanalization of the occluded artery. Regarding the timing of the surgeries, a significantly greater proportion of those who underwent surgery more than 42 h after the stroke developed epilepsy ($p=0.004$). Logistic regression revealed that only prolonged delay (>42 h) independently predicted the development of epilepsy (OR 5.166; IC 95% 1.451–18.389; $p=0.011$).

Conclusions: More than half of patients with malignant MCA infarcts who underwent decompressive craniectomy developed epilepsy. The occurrence of seizures in these patients was related to the delay to the performance of the craniectomy.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Vascular lesions probably represent the most frequently known cause of epilepsy. The percentage of vascular epilepsy as a cause of symptomatic epilepsy is widely variable and ranges from 2% to 15% (Bladin et al., 2000). However, the prevalence clearly increases with age and represents the approximately 50% of epileptic seizures with known cause in elderly people (Brodie et al., 2009). Thus, stroke is the most important risk factor in the development of seizures and is responsible for a rise in seizures in later life. For younger patients, epilepsy is a less common complication (between 3 and 5% of all strokes) (Lamy et al., 2003).

Various factors have been described as predictors of early seizures (<1 week). The presence of a cortical lesion, the extent of the lesion and a hemorrhagic transformation are predictive factors that have been accepted even in recent publications (Lamy et al., 2003; Leone et al., 2009; Pezzini et al., 2013; Goswami et al., 2012; Beghi et al., 2011). Other factors, such as chronic alcoholism (Beghi et al., 2011; Heuts-vanRaak et al., 1996), a history of diabetes or hyperglycemia (Krakow et al., 2010), a prior history of stroke (Leone et al., 2009; Krakow et al., 2010) and non-neurological concomitant infections (Krakow et al., 2010), have been reported as additional risk factors. In any case, the occurrence of early seizures seems to be strongly related to a worse long-term functional outcome (Bladin et al., 2000; Lamy et al., 2003; Krakow et al., 2010). With respect to the indicators of late onset seizures after stroke, which are known as vascular epilepsy, the majority of publications associate the presence of a non-lacunar stroke and the extent of the residual lesion (Lamy et al., 2003; Kotila and Waltimo, 1992; Heuts-vanRaak et al., 1996), cortical involvement (Kotila and Waltimo, 1992; Lancman et al., 1993), the presence of hemorrhagic transformation and a cardioembolic etiology (Temprano et al., 2009; Lamy, 2008) with an elevated risk. Therefore, the occurrence of late seizures might itself also be linked to the severity of the stroke and the expression of greater neurological impairment (Lamy, 2008; Lossiusa et al., 2002; Jungehulsing et al., 2013). Other publications have specifically linked vascular epilepsy to the occurrence of early seizures or the presence of previous lesions (Lamy et al., 2003).

Malignant middle cerebral artery (MCA) infarctions are considered when massive brain edema develops after an important ischemia of an extensive vascular territory of the MCA. Patients with this are currently considered surgical candidates for decompressive craniectomy (level 1 evidence) (ESO, 2008) as several clinical trials have

demonstrated increases in survival and better functional outcomes compared to maximal medical treatment (Hofmeijer et al., 2009; Juttler et al., 2007; Vahedi et al., 2007). In contrast, craniectomy has been suggested as a possible factor that increases the risk for epilepsy in situations such as traumatic brain injury (Honeybul and Ho, 2011). Therefore, in malignant MCA stroke patients, the presence of a sizeable cortical lesion with a decompressive craniectomy puts them at a greater risk for epilepsy. To our knowledge, there has only been a single study of this issue, which confirmed the high incidence of developing epilepsy (45%) (Creutzfeldt et al., 2014).

The aim of our study was to evaluate the frequency and development of seizures in patients with malignant MCA strokes who underwent decompressive craniectomy in our center.

Methods

We retrospectively evaluated all patients who developed a malignant MCA ischemic stroke and had undergone a decompressive craniectomy.

Our action protocol is shown in Fig. 1. In all patients with a syndrome with total involvement of the MCA and a proximal arterial occlusion, a cerebral magnetic resonance with diffusion weighted imaging (DWI) is performed in the first hours after stroke onset. If a DWI volume greater than 90 cm³ is observed within the first 6 h or a volume over 145 cm³ is observed within the first 14 h, it is considered a malignant stroke, and the patient is a candidate for a decompressive surgery. In patients in stroke onsets more than 14 h ago, a follow-up is performed with sequential brain CT up to 72–96 h. If any of the CTs show a hypodensity greater than 50% of the vascular territory and/or a midline shift greater than 5 mm, the patient is considered a candidate for hemispheric craniectomy. DWI and CT were performed at different times since stroke onset due to the different sensitivities and specificities of MRI–DWI in predicting progression to malignant infarction that depend on the point during the hyperacute phase at which DWI and CT are performed. Fourteen hours after stroke onset, the sensitivity and specificity of DWI in the prediction of the development of malignant stroke decrease substantially, and in such cases, the criteria used are those described for CT (Oppenheim et al., 2000; Thomalla et al., 2003).

In our center, this protocol was initially used in November 2002 as a part of a study and later as a part of the

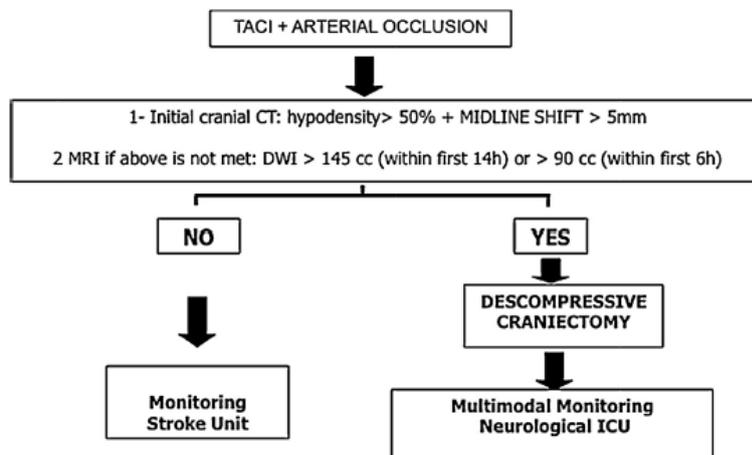


Fig. 1 Treatment protocol for patients with malignant MCA strokes. TACI: total anterior circulation infarct; ICU: intensive care unit.

established treatment for such patients. Surgery was always suggested for patients under 65 years old with favorable baseline functionality as established by the modified Rankin Scale score of 0.

After surgery, prophylactic treatment with antiepileptic drugs (AEDs) were indicated depending on the extension, the involvement of the entire temporal lobe, the presence of bleeding or other complications during the procedure and according to the preference of the neurosurgeon in all cases. AEDs were maintained for at least 15 days and subsequently progressively reduced for 2–3 weeks if the patient did not develop any seizures during the follow-up.

All patients were monitored using EEG registries at baseline and at months 1, 3, 6 and 12 after the stroke and in any case in which a seizure was suspected.

We evaluated the following factors of our patients: vascular risk factors, stroke etiology, the involvements of several artery territories, temporal lobe affectation, laterality, timing of the craniectomy in relation to stroke onset, the occurrence of seizures, AED use, and drug-resistant epilepsy. We then attempted to assess any factors that allowed us to predict the occurrence of seizures. We defined early seizures as those that occurred within the first 7 days after the stroke and late seizures as those that occurred thereafter.

Statistical analyses

Descriptive and frequency statistical analyses were conducted, and comparisons were made with the SPSS statistical package, version 17.0 for Windows.

The statistical significances of intergroup differences were assessed with Pearson's chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables and Student's *t* or Mann–Whitney *U* tests for continuous variables. A receiver operator characteristic (ROC) was created to calculate the cut-off point for the time elapsed from the stroke onset to the decompressive craniectomy (hours) with the best sensitivity and specificity for the prediction of the occurrence of

late seizures. Variables found to be associated in the univariate analyses were entered into an adjusted multivariate logistic regression model to identify the factors that were independently associated with the occurrence of late seizures.

A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Between November 2002 and January 2014, we enrolled 80 patients who developed malignant MCA stroke and underwent decompressive craniectomy.

Among the patients, 66.3% (*n* = 53) were male, and the median age was 51 years old (19–69 y.o.). Ten percent (*n* = 8) had a previous history of alcohol abuse. A total of 52.5% of the patients had an infarction of the right hemisphere, and the remaining 47.5% were on the left side. Etiologically, the proportions of the most frequent causes were very similar: 23.8% (*n* = 19) were considered atherothrombotic, 22.5% (*n* = 18) cardioembolic, 21.3% (*n* = 17) had a carotid dissection, 22.5% (*n* = 18) remained cryptogenic, and the remaining 10% were found to have other rare etiologies or multiple sources. In 27.5% of the sample, an appropriate thrombolytic or thrombectomy had previously been administered. The median time at which decompressive craniectomy was performed was 40.5 h after the stroke onset (see the distribution in the histogram in Fig. 2), and a recanalization of the MCA was observed via Doppler after surgery in 51.3% of patients (*n* = 41). Hemorrhagic transformation was observed in 22.5% (*n* = 18) of the patients after craniectomy. Fifty-five percent of the patients received primary prophylaxis with AEDs according to the neurosurgeon's preferences. In the surviving patients, the median residual cerebral lesion volume measured by CT after 6 months was shown $130 \pm 89.3 \text{ cm}^3$, and complete temporal lobe involvement was observed in 84.8% of the patients (*n* = 67).

Regarding surgery, the majority of the patients underwent decompressive craniectomy, and craniectomy was

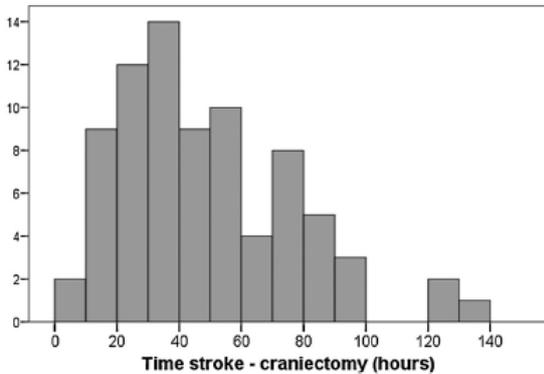


Fig. 2 Distribution of the times from stroke onset to the craniectomy across all patients.

followed by a resection of the infarcted brain in only two patients.

Thirty-eight patients (47.5%) exhibited symptoms of early and/or late seizures. Despite decompressive craniectomy, a total of 16.3% ($n=13$) died within the first week; only two of these patients exhibited symptoms of acute seizures. Of those who survived ($n=67$), 53.7% had a seizure after a median follow-up of thirty months. Of these patients 9% ($n=6$) had early symptomatic seizures, and 44.8% ($n=30$) had late onset seizures (2 of whom also had exhibited early symptomatic seizures; Fig. 3). All early seizures occurred after surgery with the exception of one single case, and the seizures were described as generalized convulsive. Two patients exhibited both early and remote seizures

Regarding the late seizures, the median time of occurrence was 7 months (210 days), and the predominant symptom was a secondary generalized motor seizure. The next most common symptom was generalized convulsive seizures followed by simple partial motor seizures; and finally, a single patient exhibited versive seizures. It should

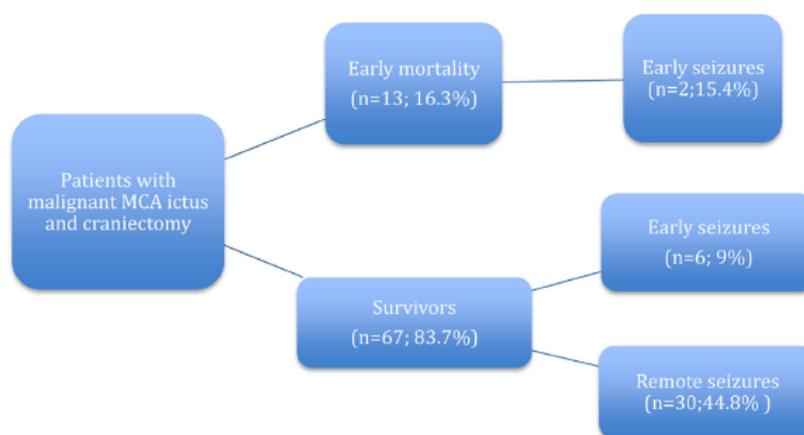
be noted that nearly half of the patients exhibited residual aphasia, and it was not possible to detect any patient with aphasic seizures or other subtle symptoms. Relatedly, no other type of seizure was recorded in the sequential EEGs that were performed for all patients.

Epilepsy occurred in 52% of the patients despite the receipt of prophylactic AEDs during the first weeks. In the follow-up, 71% exhibited good seizure control with one or two AEDs, and the remaining 29% met the criteria for drug-resistant epilepsy. In the responders group, the most commonly used drugs were levetiracetam, valproate and oxcarbazepine.

We compared the patients who subsequently developed seizures with those who did not (Table 1). The patients who developed seizures underwent decompressive surgeries at a later time, and they exhibited more important lesions of the temporal lobe and a higher rate of post-craniectomy recanalization. We observed a trend toward a greater number of seizures in those with a history of alcohol abuse and in the hypertensive patients; however, in terms of the other variables, including residual volume and primary prophylaxis with AEDs, we observed no differences between those who did and did not develop seizures.

Regarding the data from the neuroimaging techniques, CT was always performed at late-seizure onset, and no case exhibited any new lesion or any other changes related to topography in the epileptic patients. There were no differences in residual volume as measured by CT at 6 months. MRIs were performed for 36 patients (patients within the first 14h after stroke); 29 of these patients exhibited seizures, and 7 did not develop epilepsy; however, we were unable to identify any differences related to the FLAIR/DWI signals (e.g., cytotoxic or vasogenic edema). MRIs were only performed for 2 patients after a late seizure, and no clear changes were observed.

Using an ROC curve, we calculated a cut-off point for the delay time from stroke onset to craniectomy in terms of the increase in the possibility of developing seizures. We observed that the patients with surgeries that



Two patients exhibited both early and remote seizures

Fig. 3 Occurrence of seizures in the total group of patients with malignant MCA stroke and craniectomy.

Table 1 Univariate analyses of the development of epilepsy in patients with malignant MCA infarctions. AED: antiepileptic drugs; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

	Epilepsy (n= 30)	No epilepsy (n= 37)	p
Gender (male)	19 (63.3%)	22 (59.5%)	0.42
Age (years)	50.8 ± 10.3	50.2 ± 11	0.85
Arterial hypertension	16 (53.3%)	12 (32.4%)	0.08
Diabetes mellitus	4 (13.3%)	2 (5.4%)	0.25
Dyslipidemia	10 (33.3%)	8 (21.6%)	0.41
Previous stroke	0	3 (8.1%)	0.11
Alcohol abuse	6 (20%)	2 (5.4%)	0.06
Hemisphere (right)	15 (50%)	22 (59.5%)	0.53
NIHSS	19 ± 2	19 ± 3	0.84
Etiology (TOAST)			0.85
Atherothrombotic	9 (30%)	8 (21.6%)	
Cardioembolic	6 (20%)	7 (18.9%)	
Cryptogenic	6 (20%)	10 (27%)	
Dissection	7 (23.3%)	8 (21.6%)	
Others	2 (6.7%)	4 (10.8%)	
Previous fibrinolytic therapy ± thrombectomy	8 (26.7%)	10 (27%)	0.58
Time stroke – craniectomy (h)	63.4 ± 7.1	41.2 ± 4.4	0.008
Time to craniectomy >42 h	20 (66.7%)	11 (29.7%)	0.004
Post-craniectomy recanalization	11 (36.7%)	24 (64.9%)	0.02
Hemorrhagic transformation after craniectomy	7/23.3%	9 (24.3%)	0.71
Primary prophylaxis with AEDs	18 (60%)	17 (45.9%)	0.24
CT lesion residual volume (cm ³)	124.4 ± 48.02	155.13 ± 80.97	0.1
Temporal lobe involvement	28 (93.3%)	27 (73%)	0.05
Early seizures	2 (7.1%)	4 (10.8%)	0.83

followed the strokes by more than 42 h had significantly more seizures compared to those who underwent procedure earlier ($p=0.004$; Table 1).

In-group comparisons revealed that the patients with delayed craniectomies were less likely to remain seizure-free during the follow-up (Fig. 4).

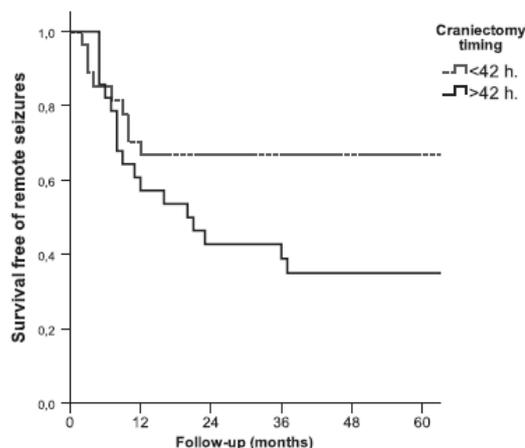


Fig. 4 Kaplan Meier survival curves showing the differences in the development of epilepsy according to the delay in the time to craniectomy ($p=0.021$).

Logistic regression revealed that delayed surgery (craniectomy > 42 h) remained as independent predictor for the development of seizures during the follow-up (OR 5.166; IC 95% 1.451–18.389; $p=0.011$) (see Table 2).

Discussion

Our results focused on patients with malignant MCA ischemic stroke for which decompressive craniectomy was performed. This cohort exhibited a higher percentage of epilepsy compared to the general ischemic stroke population. Leading publications have described the incidence of the development of epilepsy as approximately 2–15% of the total number of patients with stroke (Bladin et al.,

Table 2 Multivariate analysis of the variables predictive of epilepsy including age, gender, vascular risk factors and severity. MCA: middle cerebral artery.

	OR	95% CI	p
Age	0.976	0.921–1.034	0.414
Gender	0.813	0.221–2.992	0.755
Hypertension	1.891	0.548–6.530	0.314
Diabetes mellitus	8.975	0.954–84.412	0.055
NIHSS	1.098	0.866–1.392	0.441
Time to craniectomy >42 h	5.166	1.451–18.389	0.011
MCA recanalization	0.404	0.122–1.331	0.404
Temporal lobe involvement	7.741	6.613–8.869	0.070

2000), but these percentages vary depending on the criteria included and the follow-up time. This sub-group is characterized by the large infarction extents and wide cortical involvements; therefore, these patients are candidates for developing epilepsy. Furthermore, decompressive craniectomy likely increases the risk of epilepsy as has been suggested for traumatic brain injury (Honeybul and Ho, 2011). Whether the resection of the infarcted cortex could be related to epilepsy could not be evaluated due to the low number of patients in whom resection was performed.

Our data were consistent with those published by Creutzfeldt et al. (2014) regarding both the prevalence of seizures and the time at which the first seizure occurred (between 7 and 8 months). Similarly, we found no clear relationships between the development of epilepsy and other factors, such as the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, laterality or the use of primary prophylaxis with AEDs. We also found no associations with many of the factors that have been previously described, such as age, alcohol abuse and infarction extent. Unlike the Creutzfeldt study, we did observe differences in the development of seizures regarding the delay to craniectomy, which might have been the result of the manner in which we recorded time in our registry; i.e., in hours rather than days. This change might have increased the differences on this point. Different explanations could be provided to explain this result. We might hypothesize that the craniectomies that were performed sooner after stroke avoided both major residual lesions due to intracranial hypertension and greater impairments of the ischemic penumbra. However, we observed no significant difference between the residual volumes in the patients with and without epilepsy that would support this conclusion. Thus, the protection against the development of epilepsy might extend beyond the final volume or the important cortical involvement. One possible explanation is that early intervention might alter the mechanisms involved in epileptogenesis; e.g., by reducing the disruption of circuits that is required for the development of epilepsy. In contrast, more recent data suggest that the roles of inflammation and dysfunction of the blood brain barrier (BBB) might be determinants of epilepsy in cerebrovascular disease, and we might hypothesize that these alterations would be less important in patients with sooner craniectomies (Marchi et al., 2012; Vezzani et al., 2013).

Based on the results of our study, it is difficult to establish a prognostic marker of seizure conversion. In our sample of patients, EEG monitoring was performed in a subgroup of patients, and a large percentage (approximately 80%) developed progressive focal epileptic discharges (intercritical) during the several months prior to the onset of seizures; however a larger number of patients is needed to confirm these findings. Other types of biomarkers, including MRI techniques that assess the reorganization of neural networks and serum biomarkers that assess BBB disruption and neuroplasticity, might arise as key predictors of epilepsy conversion and be found to correlate with the delay to surgery. All these aspects should be further explored in future studies.

We have no data for comparison with similar patients who did not undergo craniectomy because practically all of the patients who met the criteria for malignant MCA stroke in

whom craniectomy was not performed died within a few days of the stroke. The DECIMAL trial data (Vahedi et al., 2007) suggests that the seizure rates among patients with and without decompressive craniectomies are comparable; however, the number of surviving patients who were not surgically treated was very low (4 patients survived, and 2 developed epileptic seizures). Given the high mortality of patients without decompressive craniectomy, a comparison between the groups is not feasible.

Regarding the semiology of the seizures, because MCA injuries were involved, there was typically involvement of the motor areas, and the expected symptoms of motor seizures with or without secondary generalization were recorded. Other types of seizure did not seem to be represented, but it must be taken into account that nearly half of the patients had residual aphasia, and it was therefore difficult to evaluate semiologies other than motor seizures. Due to this limitation, it is possible that the seizure frequency was underestimated and that many episodes might have been missed by the caregivers.

Although the use of prophylaxis with AEDs after surgery was arbitrary, this aspect did not seem to have any repercussions on the development of subsequent epilepsy. When late seizures developed, the rate of drug-resistance remained at approximately 30%, which is similar to the data reported by Creutzfeldt et al. (2014). The most commonly used drug was levetiracetam, which was probably due to efforts to avoid interfering with the other most commonly used drugs in stroke treatment.

This study has limitations; it was performed with a retrospective design, and there is a lack of proper studies of deeper changes, such as those to neuronal networks and neuroplasticity, as predictors of the development of epilepsy. Furthermore, it is also possible that many of the seizures were underdiagnosed in the aftermath of the stroke itself due to the masking that we noted previously. However, based on the influence that epilepsy can have on the quality of life of these patients, these data seem to reinforce the importance of performing craniectomies as early as possible and providing greater attention to those who undergo surgery later. It would be interesting to conduct a prospective study to replicate these results and to consider the use of prophylactic AEDs in those who have undergone delayed craniectomies.

Conclusions

More than half of patients with malignant MCA stroke and decompressive craniectomy are likely to experience epilepsy. The occurrence of seizures might be related to the delay in the performance of craniectomy, this finding should be reviewed in prospective studies to assess its impact on clinical practice regarding the best time to perform craniectomy.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Bladin, C.F., Alexandrov, A.V., Bellavance, A., Bornstein, N., Chambers, B., Coté, R., Lebrun, L., Pirisi, A., Norris, J.W., for the Seizures after Stroke Study Group, 2000. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.* 57, 1617–1622.
- Brodie, M.J., Elder, A.T., Kwan, P., 2009. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 8 (11), 1019–1030.
- Lamy, C., Domigo, V., Semah, F., Arquizan, C., Trystram, D., Coste, J., Mas, J.L., Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group, 2003. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60 (3), 400–404.
- Leone, M.A., Tonini, M.C., Bogliun, G., Gionco, M., Tassinari, T., Bottacchi, E., Beghi, E., ARES (Alcohol Related Seizures) Study Group, 2009. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. *J. Neurol. Sci.* 277 (1–2), 138–142.
- Pezzini, A., Grassi, M., Del Zotto, E., Giossi, A., Volonghi, I., Costa, P., Poli, L., Morotti, A., Gamba, M., Ritelli, M., Colombi, M., Padovani, A., 2013. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc. Dis.* 35 (5), 444–450.
- Goswami, R.P., Karmakar, P.S., Ghosh, A., 2012. Early seizures in first-ever acute stroke patients in India: incidence, predictive factors and impact on early outcome. *Eur. J. Neurol.* 19 (10), 1361–1366.
- Beghi, E., D'Alessandro, R., Beretta, S., Consoli, D., Crespi, V., Delaj, L., Gandolfo, C., Greco, G., La Neve, A., Manfredi, M., Mattana, F., Musolino, R., Provinciali, L., Santangelo, M., Specchio, L.M., Zaccara, G., Epistroke Group, 2011. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 77 (20), 1785–1793.
- Krakow, K., Sitzer, M., Rosenow, F., Steinmetz, H., Foerch, C., Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen, 2010. Predictors of acute poststroke seizures. *Cerebrovasc. Dis.* 30 (6), 584–589.
- Kotila, M., Waltimo, O., 1992. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 33, 495–498.
- Heuts-vanRaak, L., Lodder, J., Kessels, F., 1996. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 5, 185–194.
- Lancman, M.E., Golimstok, A., Norscini, J., Granillo, R., 1993. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 34, 141–143.
- Temprano, T., Salas-Puig, J., Calleja-Puerta, S., Zanabali Al-Sibbai, A.A., Lahoz, C.H., 2009. Post-stroke epilepsy. *Rev. Neurol.* 48 (4), 171–177.
- Lamy, C., 2008. Epilepsy and stroke. *Rev. Neurol. (Paris)* 164 (10), 841–845.
- Lossiusa, M.I., Rønninga, O.M., Mowinckela, P., Gjerstad, L., 2002. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial, The Akershus stroke study. *Eur. J. Neurol.* 9, 365–368.
- Jungehulsing, G.J., Heuschmann, P.U., Holtkamp, M., Schwab, S., Kolominsky-Rabas, P.L., 2013. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 127 (6), 427–430.
- European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee, 2008. guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 25 (5), 457–507.
- Hofmeijer, J., Kappelle, L.J., Algra, A., et al., 2009. Surgical decompression for spaceoccupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy after Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol.* 8, 326–333.
- Juttler, E., Schwab, S., Schmiedek, P., et al., 2007. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 38, 2518–2525.
- Vahedi, K., Vicaut, E., Mateo, J., Kurtz, A., Orabi, M., Guichard, J.P., Boutron, C., Couvreur, G., Rouanet, F., Touzé, E., Guillon, B., Carpentier, A., Yelnik, A., George, B., Payen, D., Boussier, M.G., DECIMAL Investigators, 2007. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 38 (9), 2506–2517.
- Honeybul, S., Ho, K.M., 2011. Long-term complications of decompressive craniectomy for head injury. *J. Neurotrauma* 28, 929–935.
- Creutzfeldt, C.J., Tirschwell, D.L., Kim, L.J., Schubert, G.B., Longstreth Jr., W.T., Becker, K.J., 2014. Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (7), 721–725.
- Oppenheim, C., Samson, Y., Manai, R., Lalam, T., Vandamme, X., Crozier, S., Srouf, A., Cornu, P., Dormont, D., Rancurel, G., Marsault, C., 2000. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 31 (9), 2175–2181.
- Thomalla, G.J., Kucinski, T., Schoder, V., Fiehler, J., Knab, R., Zeumer, H., Weiller, C., Röther, J., 2003. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 34 (8), 1892–1899.
- Marchi, N., Granata, T., Ghosh, C., Janigro, D., 2012. Blood–brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 53, 1877–1886.
- Vezzani, A., Friedman, A., Dingledine, R.J., 2013. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 69, 16–24.

RESULTADOS ADICIONALES Y DISCUSIÓN

GENERAL

Los resultados y discusión de los 4 primeros estudios aparecen reflejados de forma extensa en los propios artículos, por lo que en esta sección de la tesis sólo se reseñarán los aspectos más destacables de los resultados acompañados de algunas ilustraciones complementarias. Además, estos 4 artículos conllevan una progresión en la medida en que cada uno de ellos incorpora las actualizaciones recomendadas por las autoridades internacionales en la materia y la experiencia acumulada por el equipo de investigación, al tiempo que van integrando sucesivamente información adicional. Los elementos a debatir, incluyendo los puntos en común con el 5º artículo paralelo, se tratarán en una sola discusión.

RESULTADOS ADICIONALES

Fenómenos de despolarización propagada cortical (SD) en pacientes afectos de infarto cerebral maligno (ICM) y traumatismo craneoencefálico (TCE) sometidos a craniectomía descompresiva (CD). Pronóstico y desarrollo de epilepsia secundaria

En los estudios 1 a 4 se incluyeron 39 pacientes (31 varones y 8 mujeres, con edades comprendidas entre 19 y 65 años), 22 (66 %) afectos de ICM (11 pacientes con ICM izquierdo y 11 pacientes con ICM derecho) y 17 pacientes (34 %) con un TCE moderado o grave. La edad media de la serie global fue de $50,1 \pm 11,64$ años (min: 19, max: 65). La mediana del tiempo transcurrido desde la lesión cerebral y la cirugía fue de 43,5 h (min: 5,75 h, max: 382 h) (**Tabla 7**).

Fase de neuromonitorización durante la hospitalización en UCI. Electrocorticografía

La duración media de la monitorización ECoG fue de $96,31 \pm 45,6$ h. (min 44,4 - max 181,8 h). El patrón de actividad cerebral más frecuentemente observado en el

ECoG-EEG fue el de brote-supresión. Los fenómenos de SD fueron registrados en 23 de los 39 pacientes (58,9%, 13 ICM y 10 TCE), siendo algo más frecuentes en los pacientes afectados de un ICM (59,1 %) que en los afectados de un TCE (58,8%). La incidencia de SD se incrementó hasta el 75 % en los pacientes afectados de ICM si excluimos aquellos en los que la actividad cerebral seguía un patrón ECoG mayoritariamente de supresión total (*'flat'*). El número total de SD por paciente osciló entre 1-90, con un rango en el índice de despolarización TSD-D max/DT para el día pico (PTDDD/TRD) de 0,0029 a 1. El número de fenómenos de ISD fue estadísticamente superior en los pacientes afectados de ICM en relación a los pacientes con un TCE, tanto en valores absolutos para el registro completo ($p = 0,041$) como en el día "pico" ($p = 0,039$). En el 65,21 % de los pacientes estos fenómenos se presentaron en el día 0 (primeras 24 h de registro), considerándose como el día "pico" de despolarización, mientras que en el 17,39% de los pacientes en el día 1. Es decir, que el 82,6% de los pacientes concentraron los mayores índices de depresión durante las primeras 48 horas de registro.

En el 35,8% (14 de 39) de los pacientes las SD se presentaron en forma de *clusters* (≥ 3 SD en ≤ 3 horas) y, de ellos, el 85,7% sufrieron ISD (**Figura 26**). El día pico de SD en clúster fue el día 0 de registro para 64,28 % de los pacientes y el día 1 para el 14,28%. Los pacientes que presentaron clúster de SD fueron también los que registraron mayor número de SD. La presencia de SD en clúster no se correlacionó con el grado de discapacidad ni con el tipo de lesión.

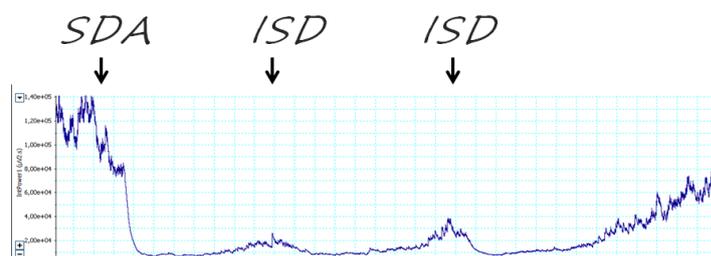


Figura 26. Clúster de despolarizaciones propagadas (SD). Detalle de una derivación correspondiente al canal de la integral de la potencia de la actividad cerebral, que muestra tres SD consecutivas (flechas). La primera SD muestra la caída de la integral de la potencia correspondiente a la *'spreading depression activity'* (SDA). Antes de que la actividad cerebral se recupere, aparecen dos nuevas SD del tipo *'isoelectric depolarizations'* (ISD) que tienen lugar sobre tejido prácticamente inactivo, por lo que apenas se aprecia una nueva depresión.

El 26,08% (6/23) de los pacientes que presentaron SD sufrieron SDcon, siendo el día 0 de registro el día pico en la mayoría de los pacientes (**Figura 27**). La presencia de SDcon tampoco se correlacionó con el grado de discapacidad ni con el tipo de lesión.

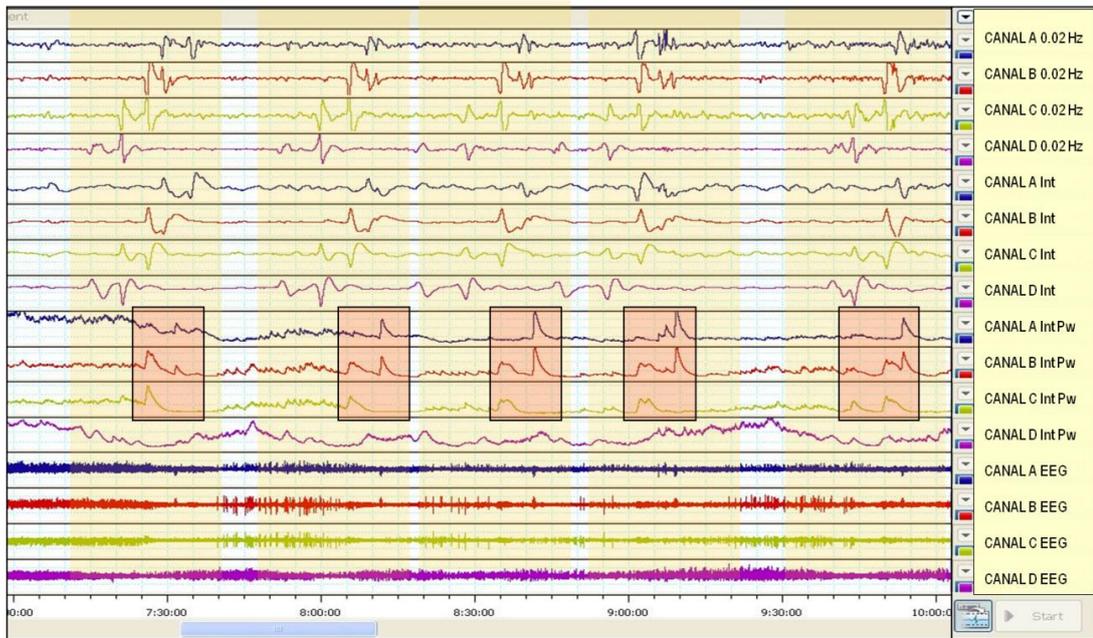


Figura 27. ‘*Spreading convulsion*’ (SDcon) en clúster. Electrocoografía (ECoG). Montaje bipolar de 16 canales: Derivación A (señal azul): electrodos 1-2 (canales 1, 5, 9, 13); derivación B (señal roja): electrodos 2-3 (canales 2, 6, 10, 14); derivación C (señal amarilla): electrodos 3-4 (canales 3, 7, 11, 15); derivación D (señal morada): electrodos 4-5 (canales 4, 8, 12, 16).

Selección de 3h de ECoG, que muestra cinco episodios consecutivos de SDcon, con actividad epileptiforme ictal que surge en cada despolarización (SD). SDs tipo ‘*spreading depression activity*’ (SDA) (sombreadas en rosado claro en todos los canales, del 1º al 16º) detectadas inicialmente en derivación D que se propaga y es identificable progresivamente en las derivaciones C, B y A. En canales 1 a 8: ‘*slow potential change*’ (SPC). En canales 9 a 12: caída de la potencia de la actividad cerebral propia de la SDA, que –en los canales 9 y 10 correspondientes a las derivaciones A y B- es interrumpida por un incremento de potencia inherente a la actividad ictal (sombreada en rosado más intenso). En canales 13 a 16: ECoG-EEG con aumento paroxístico fusiforme en la amplitud de la actividad bioeléctrica cerebral, correspondiente a la actividad ictal (no apreciable en detalle en esta época por la compresión del barrido).

Fase de seguimiento hospitalario y ambulatorio

El período de seguimiento electroclínico medio fue de 21.8 meses de media (min: 1 - max: 51). En 4 de los 39 pacientes no se pudo realizar seguimiento por exitus durante la fase precoz del evento o bien tras el traslado de centro y/o ciudad.

Desarrollo de epilepsia / actividad epileptiforme en el EEG de superficie

En el seguimiento clínico de los pacientes se desarrollaron crisis epilépticas en el 56 % (22/39) de los casos, con un tiempo de aparición variable entre la primera semana y los 12 meses posteriores a la lesión. Solamente 2 pacientes presentaron crisis sintomáticas agudas y ambos desarrollaron epilepsia posteriormente. La semiología motora fue la más frecuente, presentándose en el 81 % de ellos (18 pacientes): en el 40 % de los casos las crisis fueron focales motoras, sin alteración del nivel de conciencia y en el 60% restante fueron crisis tónico-clónicas generalizadas o bien focales motoras secundariamente generalizadas. Se empleó monoterapia en el 78% de los pacientes tratados con FAES. El 27% de los pacientes con crisis epilépticas fueron refractarios al tratamiento.

Se objetivaron anomalías epileptiformes intercríticas (AEI) en el 51 % de los pacientes (20 pacientes= 16 ICM, 4 TCE), siendo significativamente más frecuentes en pacientes afectos de ICM (80 %, $p= 0,002$). No se observaron AEI (EEG negativo) en 9 pacientes (7 TCE / 2 ICM) de los 22 pacientes con epilepsia secundaria. Por el contrario, el EEG mostró AEI (EEG positivo) en 8 pacientes sin clínica aparente de crisis epilépticas. Analizándolo conjuntamente, el 74,4% de los pacientes (29/39) presentaron AEI en el EEG y/o crisis epilépticas. Evaluando específicamente las localizaciones de las AEI, el 65% de los pacientes con EEG positivo mostraron anomalías en más de una localización (2-4 focos epilépticos), considerándose potencialmente afectos de epilepsia multifocal (**Figura 28**). No obstante, sólo un 61 % de ellos mostró evidencia clínica de crisis epilépticas. El 15 % (6/39) de los pacientes mostraron 3 ó 4 focos epilépticos, siendo la mitad de ellos farmacorresistentes.

La morfología de las AEI más frecuentemente identificada fue la de *onda aguda difásica-onda lenta* (19/40 = 15 ICM/ 4 TCE), particularmente en los pacientes con ICM (p= 0,061) (**Figura 28**). Habitualmente se presentaron en series en regiones témporo-centro-parietales, adquiriendo mayor amplitud la fase positiva que la negativa (**Figura 29**).

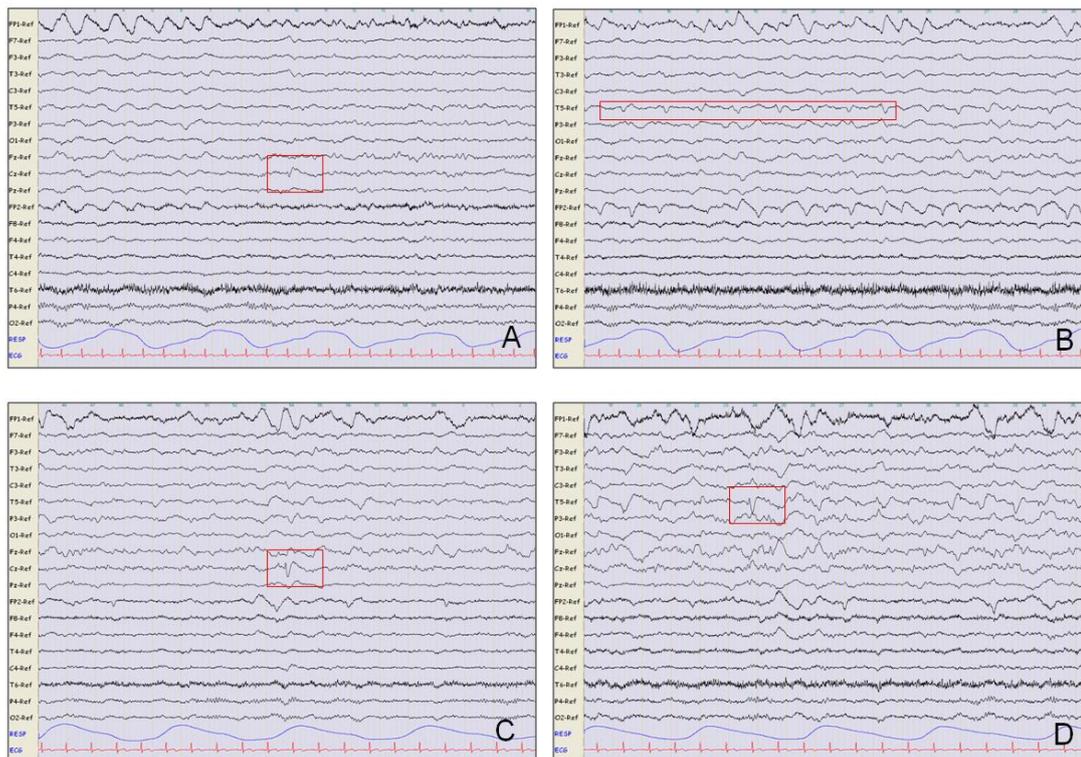


Figura 28. Electrogénesis de las anomalías epileptiformes intercríticas (AEI) transcurridos 2 meses (**Figuras 28 A y B**) y 6 meses de evolución (**Figuras 28 C y D**) en el paciente 9, afecto de infarto cerebral maligno (ICM) izquierdo. Electroencefalografía (EEG) de superficie. Registro referencial (average). HPF: 0.5 Hz, LPF: 70 Hz, Sensibilidad: 15 μ V/mm. AEI multifocales (enmarcadas en rojo): onda aguda difásica-onda lenta, aislada en Cz (**Figuras 28 A y 28 C**) o bien en series en región temporal posterior T5 (P7) (**Figuras 28 B y 28 D**).

Respecto a la actividad de fondo, en el EEG tan sólo 24 pacientes alcanzaron frecuencias máximas alfa de 9-11 Hz en al menos uno de los hemisferios. A partir de los 17 meses de seguimiento ninguno de los pacientes siguió incrementando la frecuencia de su actividad basal.

Respecto a las variables electrofisiológicas relacionadas con el desarrollo de epilepsia, no se pudo establecer una correlación entre los hallazgos ECoG y crisis tardías. El 66% (4/6) de los pacientes en los que se objetivaron crisis precoces en el registro ECoG (SDcon) desarrollaron crisis tardías (75 % de ellos con AEI en el EEG durante el seguimiento).

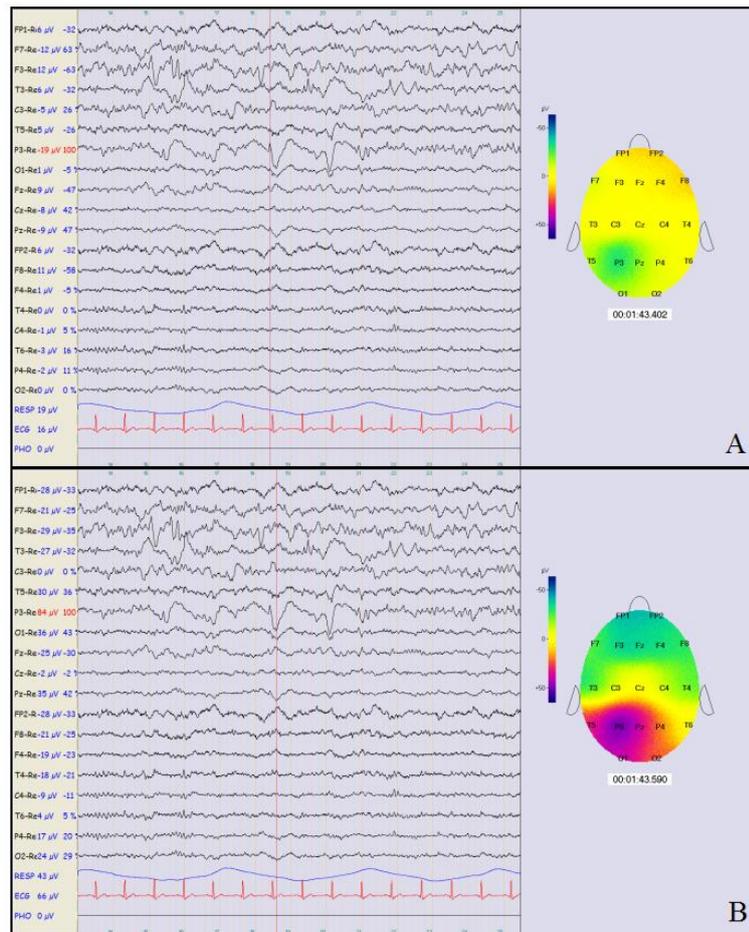


Figura 29. Registro de electroencefalografía (EEG) en el paciente 15 afecto de un traumatismo craneal. Montaje referencial (izquierda de la imagen). Mapa de amplitud (derecha de la imagen). Punta aguda difásica-onda lenta en región parietal izquierda. Menor amplitud de la fase negativa (**Figura 29 A**: $-19 \mu\text{V}$) en relación a la positiva (**Figura 29 B**: $+84 \mu\text{V}$), delimitada topográficamente con colores más cálidos (rojo-morado).

Sin embargo, el índice ictal documentado en la ECoG no mostró una correlación estadísticamente significativa con desarrollo de epilepsia secundaria ni con el tipo de lesión. Por otra parte, la presencia de AEI / desarrollo de epilepsia se relacionó significativamente con el factor etiológico, siendo mayor en los casos de ICM, y

con una mayor demora en la cirugía. La multifocalidad de las AEI y la mayor alteración de la actividad basal se correlacionaron con un peor resultado funcional.

Pronóstico funcional

Con respecto al resultado funcional de los pacientes, un 64,1% puntuaron ≤ 60 en la escala de Barthel (severa discapacidad) a los 6 meses y un 60% a los 12 meses; el 56,4% de los pacientes puntuaron ≥ 4 en la escala mRS (discapacidad moderada-severa) a los 6 meses y 38,4% a los 12 meses. En relación con la escala de resultados de Glasgow, el 84,6% puntuaron ≤ 5 (discapacidad moderada-severa) en la escala GOS-E a los 6 meses y 74,3% a los 12 meses. La mortalidad durante el primer año alcanzó el 10% (2 TCE y 2 ICM) y el 17% (7/39) a los 2 años: 3 de los pacientes en fase precoz (< 1 mes) y los 4 restantes entre los 6 -23 meses.

Al evaluar la discapacidad, se observó que las peores puntuaciones en las 3 escalas se obtuvieron en los pacientes de mayor edad ($p < 0,02$) y los pacientes afectados de un ICM ($p < 0,05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes afectados de un ICM derecho o izquierdo. Se incluyeron otras variables clínicas como la politerapia, que mostró significativamente una mejor puntuación en el índice de Barthel, tanto a los 6 como a los 12 meses.

Respecto a los hallazgos en el ECoG y EEG, varios valores se relacionaron con una peor puntuación en las escalas de discapacidad (**Figuras 30 y 31**). Entre ellos: 1) la presencia de mayor número de fenómenos de SD, tanto en valores absolutos (registro total) como normalizados para el día “pico” y las escalas GOS-E (6 m) y Barthel (6 y 12 m) ($p < 0,05$); 2) los índices de despolarización TSD-D max / DT total (TDDD/TRD) y TSD-D max / DT en el día ‘pico’ (PTDDD/TRD) más altos y las puntuación en las escalas GOS-E (6 y 12 m) y Barthel (6 y 12 m); 3) el mayor nº de ISD (tanto en valores absolutos como normalizados) y el índice de Barthel (6 y 12 m) ($p = 0,07$); 4) la presencia de mayor número de focalidades epileptiformes en el EEG con la escala de GOS-E a los 6 ($p = 0,03$) y a los 12 meses ($p = 0,05$); y, 5) el grado de conservación de la frecuencia de la actividad basal en el EEG y la puntuación en las escalas GOS-E, Barthel y mRS ($p < 0,001$), de modo que ninguno de los pacientes que conservó el ritmo alfa bilateral resultó ser dependiente.

Por el contrario, otros datos como el índice ictal y/o la presencia de SD en clúster en el ECoG no mostraron una correlación estadísticamente significativa con el grado de discapacidad.

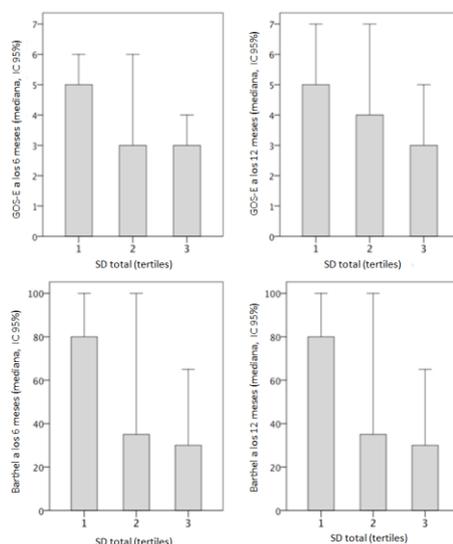


Figura 30. Los pacientes con mayor número de fenómenos de despolarización propagada (SD) puntuaron peor en las escalas de discapacidad GOS-E (6 meses) y Barthel (6 y 12 meses).

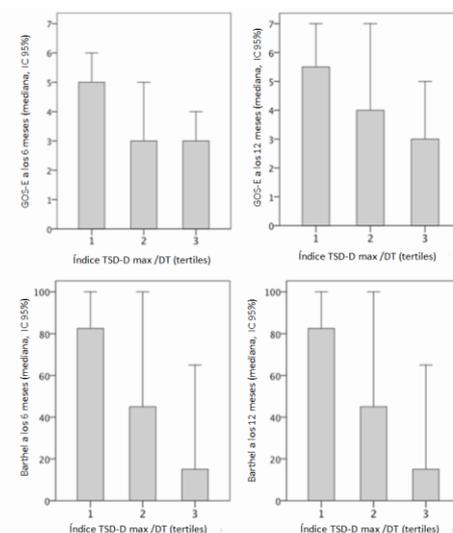


Figura 31. Los pacientes con índices de depresión (TSD-D max / TD) más altos mostraron peores puntuaciones en las escalas de GOS-E (6 y 12 meses) y Barthel (6 y 12 meses). TSD-D max = suma total de las duraciones máximas de SD; DT = duración total del registro.

Tabla 7. Resumen de las características de los pacientes, análisis ECoG, hallazgos EEG y discapacidad funcional

Variable	n= 39
Edad, media±SD	50,1±11,6
Sexo (masculino)	31 (79,5%)
Tipo de lesión	
IMACM-D	11 (28,2%)
IMACM-I	11 (28,2%)
TCE	17 (43,6%)
GCS	11 (3-15)
Tiempo (h)	40 (5-382)
ECoG	
Total Nº SD	1 (0-90)
Nº SDA	1 (0-53)
Nº SDA + CON	0 (0-10)
Nº ISD	0 (0-64)
Nº ISD + CON	0 (0-11)
Nº SD + CON	0 (0-11)
Índice de depresión (día pico)	0.01 (0-1)
Índice ictal (día pico)	0 (0-0.21)
Crisis clínicas tardías	21 (53,8%)
EEG – Ritmo alfa (Actividad basal)	
Bilateral	7 (20,6%)
Bilateral Asimétrica	5 (14,7%)
Bilatateral Asimétrica Lenta	4 (11,8%)
Unilateral	10 (29,4%)
Unilateral Lenta	7 (20,6%)
Ausencia de ritmo alfa	1 (2,9%)
Ondas delta frontales (ODF)	5 (12,8%)
Anomalías epileptiformes intercríticas (AEI)	20 (51%)
EEG – Nº focos	1 (0-4)
Pronóstico funcional	
GOS-E (6 meses)	3 (1-7)
GOS-E (12 meses)	4 (1-7)
mRS (6 meses)	4 (1-6)
mRS (12 meses)	3 (1-6)
Barthel (6 meses)	32,5 (0-100)
Barthel (12 meses)	60 (0-100)

IMACM-D = infarto cerebral maligno ACM derecha; IMACM-I = infarto cerebral maligno de ACM izquierda; TCE = traumatismo craneoencefálico; Tiempo (h) = tiempo transcurrido desde la lesión cerebral hasta la craneotomía descompresiva (horas); SD = spreading depolarization; SDA = spreading depression activity; ISD = isoelectric spreading depolarization; SDA+Con = SDA + Spreading convulsion; ISD+Con= ISD + spreading convulsion; PTDDD/TDDD = índice de depresión, *peaktotal depression duration per recording day/total depression duration of each day*).

Actividad basal (ritmo alfa): Bilateral = alfa > 9 Hz; Bilat. Asim. = un hemisferio >9 Hz; Bilat. Asim. Lento = ambos hemisferios < 9 Hz y distribución asimétrica; Unilateral = alfa > 9 Hz solo en un hemisferio; Unilateral Lento = alfa < 9 Hz solo en un hemisferio; No = ausencia de alfa; MMCAI-R = right malignant middle cerebral artery infarction;

GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale (1: muerte; 2: estado vegetativo; 3: discapacidad muy severa; 4: discapacidad severa; 5: discapacidad moderada-severa; 6: discapacidad moderada; 7: discapacidad leve; 8: buena recuperación); mRS = escala de Rankin modificada (0 : asintomático; 1: discapacidad poco significativa; 2: discapacidad leve; 3: discapacidad moderada; 4: discapacidad moderada-severa; 5: discapacidad severa; 6: muerte); Barthel = índice de Barthel index (0-24: total dependencia; 25-49: severa dependencia; 50-74: moderada dependencia; 75-90: leve dependencia; 90-99: mínima dependencia; 100: independiente); 6/12 m = 6/12 meses.

Epilepsia en pacientes afectados de infarto cerebral maligno de la arteria cerebral media sometidos a craniectomía descompresiva

En este estudio, efectuado en paralelo, se incluyeron 80 pacientes que desarrollaron ICM y se sometieron a CD durante el período transcurrido entre noviembre de 2002 y enero de 2014.

El 66,25 % (n= 53) de los pacientes fueron hombres y el 33,75 % (n= 27) mujeres. La edad media fue de 51 años (19-69 años). El 27,5 % de la muestra había recibido de forma previa tratamiento trombolítico o trombectomía. En el 51,3 % (n= 41) de los pacientes se objetivó recanalización de la ACM tras el procedimiento. La mediana del tiempo transcurrido entre el ICM y la CD fue de 40,5 h. El 22,5 % (n= 18) de los pacientes sufrieron transformación hemorrágica. El 55 % de los pacientes recibieron profilaxis primaria con FAE. En el 84,8 % de los pacientes supervivientes (n= 67) se observó lesión completa del lóbulo temporal (**Tabla 8**).

El 47,5 % (n= 38) de los pacientes mostraron crisis precoces y/o tardías. De los que sobrevivieron (n = 67), el 53,7 % presentó crisis durante el seguimiento (mediana de seguimiento de 30 meses). De estos pacientes, el 9 % (n= 6) sufrieron crisis sintomáticas precoces y el 44,8 % (n= 30) presentaron crisis tardías (2 de los cuales también habían sufrido sintomáticas precoces). La mediana del tiempo de debut de las crisis tardías fue de 7 meses. Las más frecuentes fueron las secundariamente generalizadas con semiología motora, seguidas de crisis generalizadas y crisis focales simples con semiología motora. Casi la mitad de los pacientes presentaron afasia residual y no fue posible identificar a ningún paciente con síntomas aparentemente subclínicos.

El 52 % de los pacientes desarrolló epilepsia, a pesar de recibir FAE profilácticos durante las primeras semanas. Durante el seguimiento, el 71 % mostró un buen control de las crisis con uno o dos FAE, mientras que el 29 % restante cumplió criterios de refractariedad.

Se compararon los pacientes que desarrollaron epilepsia con los que no. Los pacientes que presentaron crisis habían sido intervenidos (CD) de forma más tardía,

presentaron mayor lesión en el lóbulo temporal y una mayor tasa de recanalización poscraniectomía. Los pacientes con las cirugías demoradas más de 42 h tras el ictus presentaron significativamente más crisis en comparación con aquellos que se sometieron a la CD más precozmente, teniendo menos probabilidades de permanecer libres de crisis durante el seguimiento ($p = 0,004$).

Tabla 8. Análisis multivariante del desarrollo de epilepsia en pacientes con ICM

	Epilepsia (n=30)	No epilepsia (n=37)	p
Género (masculino)	19 (63,3 %)	22 (59,5 %)	0,42
Edad	50,8 ± 10,3	50,2 ± 11	0,85
Hipertensión arterial	16 (53,3 %)	12 (32,4 %)	0,08
Diabetes mellitus	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	0,25
Dislipemia	10 (33,3 %)	8 (21,6 %)	0,41
Ictus previo	0	3 (8,1 %)	0,11
Consumo de alcohol	6 (20 %)	2 (5,4 %)	0,06
Hemisferio (derecho)	15 (50 %)	22 (59,5 %)	0,53
NIHSS	19 ± 2	19 ± 3	0,84
Etiología (TOAST)			
aterotrombótica	9 (30 %)	8 (21,6 %)	
cardioembólica	6 (20 %)	7 (18,9 %)	
criptogénica	6 (20 %)	10 (27 %)	
disección carotídea	7 (23,3 %)	8 (21,6 %)	
otras	2 (6,7 %)	4 (10,8 %)	
Fibrinólisis previa ± trombectomía	8 (26,7 %)	10 (27 %)	0,58
Tiempo ictus-CD	63,4 ± 7,1	41,2 ± 4,4	0,008
Tiempo CD > 42 h	20 (66,7 %)	11 (29,7 %)	0,004
Recanalización tras CD	11 (36,7 %)	24 (64,9 %)	0,02
Transformación hemorrágica	7(23,3 %)	9 (24,3 %)	0,71
Profilaxis 1ª con FAE	18 (60 %)	17 (45,9 %)	0,24
TC- Volumen residual de la lesión (cm³)	124,4 ± 48,02	155,13 ± 80,97	0,1
Lesión temporal	28 (93,3 %)	27 (73 %)	0,05
Crisis precoces	2 (7,1 %)	4 (10,8 %)	0,83

CD = craniectomía descompresiva; ICM = infarto cerebral maligno; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

DISCUSIÓN GENERAL

La monitorización multimodal en pacientes neurocríticos es muy útil porque proporciona información sobre el estado funcional de los pacientes, ya que habitualmente están sedados y no puede obtenerse únicamente a través de la exploración clínica u otras exploraciones morfológicas. Nuestros estudios relacionan los hallazgos electrofisiológicos (ECoG) en los primeros días de pacientes con ICM o TCE sometidos a CD con diferentes parámetros a largo plazo que incluyen patrones de EEG de superficie, epileptogénesis y pronóstico funcional.

El grupo COSBID ha publicado recomendaciones de consenso para el registro ECoG, análisis e interpretación de las SD (Dreier 2017). Nuestro estudio aporta datos e incorpora algunos índices ECoG empleando como modelo estas recomendaciones y confiando en que la unificación de criterios permita comparar de una forma más precisa nuestros resultados con los de los diferentes grupos de estudio de las SD, cada vez más numerosos y, de este modo, que nuestra aportación se pueda sumar a la de ellos para el estudio de su fisiopatología.

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto de las SD detectables en el ECoG se desconoce todavía en su totalidad, algunos autores previamente han confirmado la relación entre SD y actividad epiléptica (Fabricius 2008), (Dreier 2012) y han estudiado la relación entre las SD y parámetros radiológicos y clínicos, como el desarrollo de epilepsia (Dreier 2012) y/o el pronóstico funcional (Hartings 2009). No obstante, no nos consta hasta el momento una descripción clínico-electrofisiológica detallada mediante EEG del seguimiento de estos pacientes como la que hemos realizado en nuestra serie. Es difícil determinar el papel que juega cada factor potencial en la progresión de estas lesiones primarias, el desarrollo de epilepsia secundaria y el pronóstico funcional.

Presencia y significado fisiopatológico de los fenómenos de despolarización propagada (SD) en el área de penumbra isquémica y traumática

El término SD descrito inicialmente por A. Leao (Leao 1944) como '*depresión propagada cortical*' o '*cortical spreading depression*' (CSD) designa una onda que

se propaga lentamente en la sustancia gris del sistema nervioso central. Hace unas décadas la aparición espontánea de los fenómenos de SD fue objetivada en las áreas de penumbra isquémica en modelos de oclusión de la ACM en babuinos, gatos y ratas. Estos modelos experimentales de isquemia en animales demostraban que el incremento del volumen del infarto era una función lineal del número de PID (Mies 1993) y se sugería que la frecuencia de CSD-like (PID o ISD) guardaba una estrecha correlación con el tamaño final del infarto (Back 1996), (Takano 1996). Sin embargo, aunque parecía probable su contribución en el deterioro neurológico, las causas y mecanismos de las SD permanecían sin clarificar.

Desde el año 2002, en que Strong verificara la presencia de fenómenos de SD en humanos y registrara fenómenos de SD en el córtex de pacientes afectados de TCE (Strong 2002), han ido surgiendo nuevos trabajos en el ámbito del grupo COSBID (www.cosbid.org) que confirman la presencia de SD en la migraña con aura (Lauritzen 2011), (Eikermann-Haerter 2013), (Eising 2017), el TCE (Strong 2002), (Strong 2005), (Fabricius 2006), (Lauritzen 2011), (Hartings 2011a) y los ictus como la hemorragia subaracnoidea (Fabricius 2006), (Iadecola 2009), (Dreier 2009), la hemorragia intraparenquimatosas (Fabricius 2006) y/o en el ictus isquémico (Strong 2005), (Lauritzen 2011), (Woitzik 2013), con una incidencia de más del 50 % de los pacientes monitorizados (Dohmen 2008). Sin embargo, su incidencia no es universal, apareciendo con una frecuencia de entre el 50-60 % según diferentes autores (Dreier 2006), (Strong 2002). Atendiendo a diferentes investigaciones, la incidencia de las SD varía según tipo de lesión cerebral: 56 % en el TCE, 60-70 % en la HIC, 70-80 % en la HSA y prácticamente el 100 % de los pacientes con ICM (Dreier 2017). Los estudios que componen esta tesis doctoral, a pesar del tamaño muestral de alguno de ellos, demuestran que estos fenómenos son frecuentes y su incidencia en pacientes con un TCE (58 %) coincide con la detectada por estos autores. También coincide una incidencia superior en los pacientes con ICM (74 %), aunque no alcanza porcentajes tan elevados. Probablemente la duración de la monitorización ECoG, que en nuestra serie alcanzó $96,31 \pm 45,6$ h, también influye en una menor incidencia puesto que en algunos de nuestros casos no se habría documentado el segundo pico de incidencia que habitualmente tiene lugar transcurridos 6 días desde la lesión. También se ha

postulado una posible dependencia de la presencia de SD con la edad, que seguiría una distribución bimodal (Strong 2002), (Fabricius 2006), de tal modo que los pacientes más jóvenes (< 30 años) presentarían una incidencia superior (83 %) respecto a los de 39-69 años (33 %). Sin embargo, no observamos esta dependencia de la edad en nuestra serie. De hecho, la mayoría de nuestros pacientes superaban los 40 años y, por tanto, corresponderían a la franja de menor incidencia, en cuyo caso la cifra esperable sería mucho menor a la que encontramos.

Cuando las SD se inducen en un tejido cerebral sano y con una perfusión normal, no inducen estrés metabólico persistente ni lesión celular residual. De hecho, aunque actualmente siga siendo controvertido, se postuló que la inducción de este fenómeno en animales sanos podía actuar incluso como un mecanismo neuroprotector, de forma similar a los fenómenos de preconditionamiento descritos por algunos autores (Kobayashi 1995), (Viggiano 2008). Sin embargo, la situación cambia cuando afectan a una región cerebral en la que existen situaciones de estrés metabólico o un tejido cerebral vulnerable (TCE, HSA o isquemia). Estos fenómenos son especialmente deletéreos para el tejido cerebral lesionado por la reducción del rFSC en la región afectada. Este es el mecanismo más relevante en la expansión del core del infarto (Strong 2007). No obstante, los fenómenos de SD no ocurren sólo durante la oclusión vascular, sino también en la fase de reperfusión (Hartings 2003).

Las SD resultan de un colapso de la homeostasis de los principales gradientes de iones (en particular potasio) entre las neuronas y el espacio extracelular (Fabricius 2006), (Dreier 2009), (Dreier 2011). Tanto en los TCE como en el ICM, la noxa aguda conduce a una liberación masiva de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y, secundariamente, a una alteración morfológica y funcional de las células, incluida la inflamación neuronal, la distorsión de las espinas dendríticas, ondas lentas de despolarización (SPC) y atenuación de la actividad eléctrica cerebral (depresión propagada), (Dreier 2011). En respuesta a estos fenómenos, la reactividad microvascular conduce a una hiperperfusión transitoria (respuesta hemodinámica fisiológica) en el tejido sano o a una hipoperfusión severa (respuesta hemodinámica inversa o isquemia propagada) en tejido de las áreas de penumbra,

con riesgo de daño progresivo y muerte celular retardada, lo que contribuye a la progresión de la lesión (Hartings 2009), (Dreier 2009), (Dreier 2011), (Nakamura 2010), (Hartings 2011b).

Cada episodio de despolarización genera un importante estrés metabólico asociado a la propagación. Takano et al. aportan evidencia experimental de que las SD se asocian a una hipoxia tisular severa con depleción de NADH en el córtex por donde se propaga (Takano 2007). Esta hipoxia se acompaña con zonas parcheadas de incrementos del NADH sugestivos de hipermetabolismo (Takano 2007). Existe una clara relación entre el número de SD y la depleción de glucosa tisular, asociándose a un peor resultado neurológico en pacientes con TCE (Parkin 2005). Se ha demostrado que las SD inducen también cambios en la expresión génica, estimulan la expresión de factores del crecimiento, de neurotransmisores excitadores y de mediadores de respuesta inflamatoria tales como la IL1- β y el TNF- α , y de metaloproteasas de matriz (MMPs) (Gursoy-Ozdemir 2004). Las MMPs son una familia de proteasas neutras con gran capacidad lesiva cuando se sobreexpresan en lesiones del SNC, en especial las denominadas gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), que están implicadas en procesos tales como: 1) degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, 2) invasión del tejido nervioso por células del torrente sanguíneo y 3) activación de citocinas y de sus receptores (Gursoy-Ozdemir 2004). Estos hallazgos coinciden las observaciones efectuadas por nuestro grupo de investigación en pacientes con TCE y microdiálisis de alta resolución (Vilalta 2010). Debido a su impacto sobre la BHE, la sobreexpresión de MMP-9 puede facilitar el edema cerebral y el paso de moléculas del espacio intravascular al intersticio cerebral después de episodios persistentes de ISD.

En el TCE y en el ictus isquémico masivo se produce una fase de deterioro diferido que a menudo se asocia a edema cerebral refractario al tratamiento y a un aumento significativo de la mortalidad y a un peor pronóstico funcional. Las SD no son simples epifenómenos en las lesiones secundarias cerebrales traumáticas ni isquémicas. Contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral y aumentan el reclutamiento de las zonas de penumbra al tejido necrótico.

Importancia de las despolarizaciones propagadas (SD) en clúster

Estudios previos han apuntado la observación de que algunas de las SD que se producen en clúster recurren a intervalos regulares, indicando la presencia de un ciclo reverberante de una única SD alrededor de un foco de córtex infartado (Dohmen 2008), (Nakamura 2010). Nosotros observamos también este fenómeno en algunos de nuestros pacientes, que presentaron un patrón de despolarización periódico a intervalos estrictamente regulares durante parte de la monitorización ECoG. La presencia de SD en clúster ha sido relacionada con el deterioro neurológico (Dreier 2006). La incidencia con la que se presentarían las SD en clúster podría contribuir al fracaso de la respuesta hemodinámica adaptativa, por la sucesión de SD del tipo ISD que darían lugar a un fenómeno de isquemia extendida (Dreier 2017). Nuestros resultados mostraron una elevada presencia de ISD en los clúster, pero la presencia de SD en clúster en sí misma no apoyó una relación estadísticamente significativa con el grado de discapacidad.

Asociación de despolarizaciones propagadas (SD) y crisis durante la monitorización electrocorticográfica (ECoG)

La asociación de crisis y CSD fue descrita por primera vez en humanos por M. Fabricius (Fabricius 2008). A pesar de que estos fenómenos eléctricos no sean de naturaleza comicial, las crisis epilépticas, tal y como describen Fabricius et al. (Fabricius 2008), se presentan como un fenómeno satélite en relación con los episodios de SD. Según G. Ullah et al (Ullah 2015), las crisis y las SD deberían tratarse como un continuum dinámico que implicaría al potencial de membrana neuronal, las concentraciones iónicas, la energía y consumo metabólico, y el volumen celular. Su modelo basado en la biología computacional muestra una transición espontánea crisis y SD. También se ha descrito que la inhibición mediante el ácido gamma-aminobutírico (GABA) previene este proceso (Lippmann 2017). Las SD aumentan la excitabilidad neuronal y facilitan la sincronización de descargas neuronales en presencia de desinhibición parcial de los tejidos neuronales lesionados por isquemia cerebral, entre otros procesos neurológicos (Eickhoff 2014).

El grupo COSBID designa el término *SD convulsions* para aquellas SD de cuyo final arrancan potenciales de campo eléctrico epiléptico por el reclutamiento síncrono neuronal (Dreier 2017). Algunos autores han apuntado la posibilidad de que las SD pudieran considerarse un biomarcador en el desarrollo de epilepsia en estos pacientes, aunque el papel de las SD en la epileptogénesis no está claro. La incidencia de episodios epileptiformes ictales durante la monitorización EEG y/o ECoG durante la primera semana tras una lesión cerebral aguda es del 23-38 % (Dreier 2017), similar a la que observamos en nuestra serie de pacientes (26,08 %).

Efecto de los fármacos sedantes sobre las despolarizaciones propagadas (SD)

Los anestésicos como propofol y/o midazolam se usan frecuentemente en combinación con FAEs como terapia de tercera línea del estado epiléptico súper-refractario. Estos medicamentos, de uso frecuente en las UCIs, pueden influir en la aparición de SD (Somjen 2001). Algunos estudios han demostrado una asociación positiva significativa entre el uso de midazolam y la aparición de SD en clúster y una asociación negativa para la ketamina y el propofol (Hertle 2012). En este aspecto, nuestro estudio fue completamente observacional y ninguno de los medicamentos se administró con la intención de modificar la incidencia de los fenómenos de SD. Sin embargo, no podemos excluir los posibles efectos de los sedantes en nuestros hallazgos.

Discapacidad funcional

Existen evidencias publicadas sobre la relación de los fenómenos de SD con las lesiones tardías que condicionan el pronóstico funcional de los pacientes neurocríticos (Nakamura 2010). De hecho, la tasa de mortalidad publicada en este tipo de pacientes alcanza el 60 % para los pacientes que presentan fenómenos de ISD (particularmente los pacientes con ictus), siendo también más elevada que la de los pacientes que presentan SDA (Hartings 2011a). La presencia de ISD y una tasa elevada de depresión cortical (TDDD y PTDDD) se han asociado con mal pronóstico en pacientes afectos de una lesión cerebral aguda (Hartings 2011a), (Dreier 2012), (Winkler 2017). En nuestra serie los pacientes con mayor número de

fenómenos de SD, tanto en valores absolutos (registro total) como normalizados para el día pico, puntuaron peor en las escalas de discapacidad GOS-E (6 meses) y Barthel (6 y 12 meses). Los pacientes con mayor número de ISD (tanto en valores absolutos como normalizados) mostraron también peores puntuaciones en las escala de discapacidad de Barthel (6 y 12 meses), lo cual coincide con otros estudios prospectivos multicéntricos en los que la presencia de estos fenómenos se ha asociado estrechamente con un pronóstico desfavorable a los 6 meses (Lauritzen 2011), (Hartings 2011b), (Dreier 2017). Igualmente, los pacientes con índices de depresión más altos mostraron peores puntuaciones en las escalas de GOS-E (6 y 12 meses) y Barthel (6 y 12 meses). En nuestro estudio las escalas de GOS-E y Barthel se han correlacionado mejor con la presencia de fenómenos eléctricos anómalos que la escala de Rankin en la valoración de los pacientes, probablemente porque la sensibilidad para detectar cambios de la escala de Rankin es menor y presenta mayor variabilidad (Dromerick 2003). Para evaluar el valor pronóstico de las tormentas eléctricas generadas por las SD, como reflejo de las lesiones cerebrales secundarias, se requerirían muestras más amplias y análisis multivariantes que tuvieran en cuenta también otros factores relacionados con el pronóstico de las lesiones cerebrales primarias.

Por otra parte, no sólo el mayor número de SD/ISD y mayores tasas de depresión (despolarización) se asociaron a un peor pronóstico funcional, sino también el deterioro de la actividad basal y el número de AEI ('focos') en el EEG. Aunque pudiera resultar obvia la correlación entre el grado de discapacidad y el de afección de la actividad bioeléctrica en el EEG tras una lesión cerebral extensa como el TCE o el ICM, el hecho de que nuestro estudio confirmase esta reciprocidad (no sólo con la frecuencia de la actividad basal del EEG sino con el número de focos epilépticos) apoya el valor del EEG como indicador de la función cerebral y no sólo como herramienta diagnóstica, particularmente de epilepsia.

Desarrollo de epilepsia secundaria

El ictus y el TCE suponen un factor de riesgo en el desarrollo de epilepsia sintomática (tanto inmediata como remota), y un factor añadido a la morbimortalidad propia de estas lesiones primarias (Honeybul and Ho 2011),

(Creutzfeldt 2014), (Santamarina 2015). Con respecto al TCE, la incidencia de epilepsia sigue rangos de 2% a 50%, dependiendo de la gravedad de la lesión, y representa aproximadamente el 20 % de la epilepsia sintomática (Garner 2019). La incidencia de epilepsia tras el ictus varía del 2 al 15 % (Bladin 2000), y casi el 50% de las epilepsias en pacientes mayores de 60 años son atribuibles a esta causa (Feyissa 2019). Esta incidencia supera el 50% en el caso particular de los pacientes afectados de ICM sometidos a CD (Brondani 2017), (Santamarina 2015). No obstante, esta proporción varía según los criterios de inclusión y el tiempo de seguimiento. Dada la gran extensión del infarto que caracteriza al ICM, con considerable compromiso a nivel cortical, estos pacientes son particularmente vulnerables a desarrollar epilepsia. Además, la CD probablemente aumenta el riesgo de epilepsia como se ha sugerido para algunas lesiones cerebrales traumáticas (Honeybul and Ho 2011). No obstante, dada la alta mortalidad de los pacientes que no se someten a CD, no es factible una comparación entre los grupos.

Debemos considerar que en nuestra cohorte prospectiva de 39 pacientes un 74 % desarrolló epilepsia; y en la cohorte paralela de 80 pacientes afectados de ICM, valorada retrospectivamente, la incidencia fue del 52%. Ambos porcentajes son superiores a los que presenta la población general de pacientes que sufren ictus isquémico no maligno. Nuestros datos fueron consistentes con los publicados por Creutzfeldt et al. (Creutzfeldt 2014). Al igual que estos autores, no encontramos asociación significativa entre el desarrollo de epilepsia y otros factores, como la puntuación de la Escala de Ictus del Sistema Nacional de Salud (NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*), la lateralidad o el uso de profilaxis primaria con FAEs. Tampoco encontramos asociaciones con muchos de los factores que se han descrito previamente, como la edad, el consumo de alcohol y la extensión del infarto.

El TCE y el ICM son diferentes en cuanto a la patogénesis, pero es probable que compartan mecanismos comunes tras la lesión cerebral responsable del desarrollo de SD o epileptogénesis (Klein 2018).

Despolarizaciones propagadas (SD), *spreading depression convulsions* (SDcon) y epilepsia tardía

Las SD se han propuesto no sólo en relación con crisis sintomáticas agudas sino como marcadores de epileptogénesis (Dreier 2012). La concurrencia de crisis y SD fue descrita por primera vez en humanos por M. Fabricius (Fabricius 2008). Las SD aumentan la excitabilidad neuronal y facilitan la sincronización de descargas neuronales en el tejido neuronal dañado (Eickhoff 2014). Nuestros datos no pudieron establecer una correlación clara entre la incidencia de SD, el tipo de SD y/o el índice de depresión (despolarización) y el desarrollo de epilepsia secundaria, a diferencia de algunos de los trabajos de Dreier (Dreier 2012), que sí confirmaron que tanto el número de SD como la duración de la depresión (valor 'pico') eran significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron epilepsia posthemorrágica y que sufrieron crisis epilépticas tardías. Aunque el tamaño de nuestra muestra fue más extensa, esta discrepancia entre ambos estudios podría atribuirse a factores que pueden jugar un papel determinante, como: a) la duración de la monitorización ECoG, que en su caso le permitió registrar un 2º pico de incidencia de SD en el día 7, b) la etiología, con una incidencia muy elevada de SD en sus pacientes afectados de hemorragia subaracnoidea; y/o c) la evaluación de crisis tardías (en su caso mediante entrevista telefónica semi-estructurada) hasta 3 años después de la lesión. A pesar de todo ello, la incidencia de SDCon en nuestra serie fue similar a la de su estudio. Cuatro de los seis pacientes en los que se objetivó actividad epileptiforme ictal en el registro ECoG presentaron crisis epilépticas tardías y AEI en el EEG durante el seguimiento. No obstante, dado que el número de pacientes que mostró crisis precoces en el ECoG en nuestra serie fue escaso no fue posible establecer una relación entre la presencia de crisis eléctricas en el ECoG y mayor riesgo de epilepsia secundaria. Del mismo modo, tampoco podemos concluir que el debut de las crisis epilépticas en los pacientes que presentaron fenómenos de SD fuera más precoz. Puede llamar la atención el elevado desarrollo de epilepsia en nuestros estudios, que podría ser atribuible no únicamente a la gran extensión de la lesión y/o el compromiso cortical, sino también al riguroso seguimiento electroclínico que se efectuó en estos pacientes.

Seguimiento electroclínico en el diagnóstico de epilepsia tardía secundaria

La presencia de **crisis precoces** tras un ictus o un TCE, como factor de riesgo de desarrollo de epilepsia, es controvertida. Aunque en algunos trabajos se ha considerado como tal (Kim 2016), (Bentes 2017), en otros esta asociación no es tan evidente (Hesdorffer 2009). Para algunos autores también constituyen un factor potencial en la exacerbación del daño tisular (Vespa 2003), (Hesdorffer 2009), (Huang 2014), (Arntz 2015). En nuestro estudio no pudimos confirmar el desarrollo de epilepsia y/o un peor pronóstico funcional en los pacientes que sufrieron crisis sintomáticas agudas, probablemente porque la incidencia de crisis precoces en nuestra muestra fue muy baja. Por una parte, la monitorización EEG en la UCI ha demostrado que gran parte de las estas crisis epilépticas agudas son subclínicas, es decir, su semiología clínica no es motora (Claassen 2004). Por otra parte, nuestro estudio (al igual que los del grupo COSBID) confirmó la capacidad de detectar actividad epileptiforme en el ECoG que no se observa en el EEG de superficie. A pesar de que en nuestro estudio (como en otros precedentes) no se aplicó una metodología específicamente dirigida a detectar en las primeras horas la posible presencia crisis agudas no convulsivas mediante EEG, la monitorización ECoG (aunque no cubrió en muchos pacientes una semana completa) sí que nos brindó la oportunidad de indicar un control EEG más continuo en alguno de los pacientes con un elevado índice ictal en el ECoG. No obstante, no se objetivó co-ocurrencia de crisis en el EEG que pudieran apoyar el diagnóstico de crisis agudas subclínicas y, por tanto, plantear una modificación de las medidas terapéuticas. En nuestra opinión, la evidencia de crisis precoces podría ser un marcador de puesta en marcha de algunos mecanismos epileptogénicos que desemboquen posteriormente en una epilepsia. En este sentido la monitorización electrofisiológica jugaría un papel fundamental en la detección de crisis subclínicas, no tan sólo en las primeras semanas después de la lesión primaria sino durante el seguimiento de los pacientes.

Aunque hubo poca evidencia clínica de crisis sintomáticas tempranas, la mayoría de los pacientes desarrollaron epilepsia secundaria en base a anomalías epileptiformes en el EEG y/o **crisis tardías**. En cuanto a la semiología de las crisis, debido a que las lesiones involucraron la ACM, por lo general hubo afección de las áreas motoras

y consecuentemente aparecieron crisis motoras con o sin generalización secundaria. Otros tipos de crisis no parecían estar representados. No obstante, cabe considerar que gran parte de los pacientes sufrieron afasia residual y, por lo tanto, fue difícil evaluar la semiología no motora. Debido a esta limitación y al elevado porcentaje de pacientes con AEI en el EEG sin aparente evidencia clínica de crisis, es posible que los cuidadores no hubieran detectado algunos de los episodios y, por lo tanto, se hubiera subestimado la frecuencia de las crisis.

La mayor prevalencia de las anomalías epileptiformes en el EEG de estos pacientes tuvo lugar entre los 6 y los 12 meses, independientemente de la presencia o no de FAES, así como en los pacientes de mayor edad. Abordaremos el hecho de que probablemente sería discutible para algunos profesionales el carácter “epileptiforme” de las AEI definidas electromorfológicamente como onda aguda difásica-onda lenta (**Figura 24 C, 28 y 29**), especialmente valoradas de forma aislada (por su morfología más roma que aguda). Por ello algunas de nuestras consideraciones podrían ser de utilidad para otros profesionales en la interpretación de los hallazgos EEG en este tipo de pacientes. En primer lugar, la circunstancia de que esta morfología fuera observada básicamente en pacientes afectados de ICM, probablemente está en consonancia con el sustrato patológico que subyace a las AEI. Es decir, con el hecho de que la actividad de fondo es también más desestructurada y la capacidad de definición electromorfológica menor. En segundo lugar, aunque esa fuera la morfología predominante, la evaluación siempre tuvo lugar en el contexto de otros datos que apoyaron el carácter “epileptiforme” de la anomalía, como: su presencia paroxística (destacando significativamente de la actividad de fondo); su aparición rítmica, en trenes estereotipados; y/o su comportamiento bioeléctrico durante el sueño, que frecuentemente incrementaba la definición/resolución morfográfica.

El uso de fármacos antiepilépticos

Aunque el uso profiláctico con FAEs después de la CD resultó haber sido arbitrario al evaluar retrospectivamente la cohorte de 80 pacientes afectados de ICM, este aspecto no pareció tener ninguna repercusión en el desarrollo de la epilepsia posterior. Cuando se desarrollaron las crisis tardías, la tasa de refractariedad al

tratamiento se mantuvo en el 27-30%, lo cual es similar a los datos reportados por Creutzfeldt et al. (Creutzfeldt 2014). El fármaco más utilizado fue el levetiracetam, probablemente por evitar interacciones con otros fármacos más utilizados en el tratamiento del accidente cerebrovascular.

La craniectomía descompresiva (CD) como tratamiento de la hipertensión endocraneal. Vinculación con el pronóstico y el desarrollo de epilepsia

El tratamiento quirúrgico mediante CD ha demostrado, con un nivel de evidencia clase I, que la mortalidad disminuye e incluso mejora el pronóstico evolutivo de pacientes que han sufrido un ICM o un TCE si se intervienen durante las primeras 48 horas del inicio de los síntomas (Kasner 2001). No obstante, es un procedimiento quirúrgico no exento de complicaciones y controversias. La mayor objeción reside en el hecho de que –a pesar de que mejora la supervivencia- conlleva un importante grado de discapacidad en los pacientes que sobreviven. Por esta razón, se plantea la necesidad de buscar biomarcadores para efectuar un diagnóstico precoz de aquellos enfermos que tengan una alta probabilidad de evolucionar hacia IMC tras un ictus y ofrecerles el tratamiento quirúrgico lo más precoz posible.

El tiempo transcurrido entre la lesión cerebral isquémica o traumática hasta la CD es un elemento crucial en el manejo y pronóstico de estos pacientes, tal y como confirman numerosos estudios (Vahedi 2007b), (Schwab 1998), (Daou 2016), (Jabbarli 2017), (Vahedi 2009). La cirugía descompresiva reduce la tasa de mortalidad al 30% en los casos de ICM y constituye uno de los factores relacionados con una mejor situación funcional si se realiza en las primeras 24 horas del ictus (Daou 2016). Nuestros resultados van en consonancia con estos trabajos, ya que los pacientes con mayor demora en la cirugía mostraron peores puntuaciones en las 3 escalas de discapacidad a los 6 y a los 12 meses.

En lo referente a la cirugía como factor implicado en el desarrollo de epilepsia, se ha sugerido la propia craniectomía como un factor que incrementaría el riesgo de epilepsia, que ya de por sí los pacientes presentan lesiones cerebrales primarias extensas, tanto en los TCE como en el ICM (Honeybul and Ho 2011), (Creutzfeldt 2014). Nuestro estudio apoyó la correlación entre la presencia de AEI en el EEG y

la demora en la cirugía, y fue especialmente significativa para los pacientes con ICM. Por otra parte, el estudio de nuestra cohorte de 80 pacientes afectos de ICM sometidos a CD demostró que aquellos cuya cirugía se demoraba > 42 horas tras el ictus presentaban más crisis y mayor dificultad para controlarlas que los sometidos a cirugía precoz (Santamarina 2015).

Podríamos plantear la hipótesis de que las CD que se realizaron más precozmente evitaron por un lado lesiones residuales importantes atribuibles a la hipertensión intracraneal y, por otro, a un mayor reclutamiento de la penumbra hacia el core. Dado que los pacientes afectos de IMACM también fueron los que sufrieron mayor demora en la cirugía, cabe plantear la posibilidad de que el deterioro neurológico vaya asociado no sólo al posible tiempo “perdido” sino a la patología subyacente causante de la lesión primaria. Sin embargo, no observamos diferencias significativas entre los volúmenes residuales en los pacientes con y sin epilepsia que apoye esta conclusión. Por lo tanto, la protección contra el desarrollo de la epilepsia podría extenderse más allá del volumen final o del grado de compromiso cortical. Una posible explicación es que la intervención temprana podría afectar los mecanismos involucrados en la epileptogénesis. Por ejemplo, reduciendo la disrupción de los circuitos involucrados en el desarrollo de epilepsia. Por el contrario, otros datos sugieren que la inflamación y la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) en la enfermedad cerebrovascular podrían tener un papel determinantes en el desarrollo de epilepsia, por lo que podríamos plantear la hipótesis de que estas alteraciones serían menos importantes en pacientes con craniectomías más precoces (Marchi 2012), (Vezzani 2013).

Implicaciones futuras en el campo de la investigación

Los fenómenos de SD contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral, y no son simples epifenómenos en la lesión cerebral traumática ni en el ictus isquémico. Futuras investigaciones sobre las SD y de los factores gatillo podrían definir nuevas dianas terapéuticas, ya que el bloqueo de las ISD a nivel experimental se correlaciona con una mayor supervivencia del tejido cerebral dañado en todos los modelos de lesión cerebral aguda. En este sentido, ante la propuesta que uno de los

mecanismos sea la activación de receptores de glutamato, algunos autores han observado que la utilización de MK801 (antagonista de los receptores NMDA) reduce la frecuencia de las despolarizaciones periinfárticas y el tamaño del infarto (Mies 1993), (Gill 1992).

En base a los resultados de nuestro estudio, es difícil establecer un biomarcador pronóstico para el desarrollo de crisis. Una parte no despreciable de nuestra muestra de pacientes comenzó a mostrar anomalías epileptiformes intercríticas en el EEG varios meses previos a la documentación clínica de la primera crisis. Sin embargo, se requeriría un mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos. Otros tipos de biomarcadores, como las técnicas de neuroimagen anatómico-funcional que evalúan la reorganización de las redes neuronales y los biomarcadores séricos que evalúan la disrupción de la BHE y la neuroplasticidad, podrían surgir también como predictores en la epileptogénesis que permitirían considerar tratamientos preventivos del desarrollo de epilepsia.

LIMITACIONES

Gran parte de las limitaciones de los estudios que componen esta tesis han sido tratadas ya en cada uno de los artículos individuales y en los distintos apartados de la discusión. No obstante, queremos hacer hincapié en algunas limitaciones intrínsecas al diseño observacional, al sesgo de selección y al tamaño de la muestra de algunos de los artículos publicados. Uno de los inconvenientes más importantes en la evaluación de la incidencia y significado de las SD –lo que constituye una limitación general y no sólo en nuestras investigaciones- reside en que los pacientes estudiados han sido siempre intervenidos quirúrgicamente, con lo cual la verdadera frecuencia de estos fenómenos sigue siendo todavía incierta. Por lo tanto, nuestros hallazgos pueden no ser aplicables a los pacientes afectados de ictus o TCE en los cuales la cirugía no está indicada.

Por otra parte, en algunos casos, el tamaño modesto de la muestra limita el poder estadístico de nuestros análisis. Por ejemplo, quizás debamos asumir un error de tipo II al no poder demostrar una correlación significativa entre los clúster de fenómenos de SD y la discapacidad, a pesar de que el índice de depresión se correlacionó con un peor resultado neurológico. Nuestros datos sugieren también una asociación entre fenómenos de SD y un peor pronóstico a largo plazo, aunque no se estableció una asociación significativa con el desarrollo de epilepsia tardía.

Los fármacos sedantes, como el midazolam y el propofol, generalmente administrados en la UCI como parte de su atención estándar y para tratar episodios de hipertensión endocraneal, y debido a su efecto anestésico, se usan también en combinación con los FAEs para el estado epiléptico súper-refractario como terapia de tercera línea. De hecho, otra de las limitaciones de nuestros estudios radicaría en que el uso de algunos de estos fármacos sedantes (midazolam y propofol) en el manejo de los enfermos, ya que, aunque utilizados con un propósito diferente, podrían haber afectado a la aparición de SD y, por tanto, influir en nuestros hallazgos. Por otra parte, algunos de los pacientes que sufrieron crisis sintomáticas agudas mantuvieron el tratamiento con FAES, hecho que podría ser relevante

también porque el incremento del umbral convulsivo disminuiría la sensibilidad del EEG para la detección de anomalías epilépticas. La circadianidad y duración de los registros EEG son factores también a tener en cuenta, puesto que algunos pacientes revelan anomalías epileptiformes principalmente durante el sueño nocturno.

Por otra parte, es posible que muchas de las crisis en estos pacientes hayan sido infradiagnosticadas, debido al enmascaramiento relacionado con secuelas tras el ictus o el TCE. Sin embargo, considerando que la epilepsia puede condicionar significativamente la calidad de vida de estos pacientes, estos datos podrían reforzar la importancia de realizar craniectomías tan pronto como sea posible y prestar atención particular a aquellos que se someten a una cirugía diferida.

Los estudios multicéntricos y el uso de las recomendaciones de consenso del grupo COSBID para el registro, análisis e interpretación de SD son necesarios para unificar criterios, obtener un tamaño de muestra adecuado y reforzar las conclusiones que se extraigan para entender los mecanismos fisiopatológicos de las SD en el contexto de estas lesiones.

CONCLUSIONES

Considerando los resultados de los diferentes estudios que componen la presente tesis doctoral, y de acuerdo con los objetivos inicialmente establecidos, se ha concluido lo siguiente:

Objetivos	Conclusiones
<i>1- Determinar, mediante el registro continuo de ECoG, la frecuencia y duración de los episodios de SD en el área de penumbra isquémica y traumática de los pacientes afectados de ICM y TCE que requieran la práctica de una CD</i>	<ul style="list-style-type: none">• Los fenómenos de SD fueron frecuentes (58-74%) en el córtex en la zona de penumbra isquémica y traumática, particularmente en los pacientes con un ICM (74%), que mostraron también un número de SD tipo ISD estadísticamente superior en relación a los pacientes con TCE ($p < 0.04$).• En el 35.8 % de los pacientes las SD se presentaron en forma de ‘clusters’ y, de ellos, el 85.7% mostraron ISD.• El 65.21 % de los pacientes presentó la mayor incidencia de SD durante las primeras 24 h después del ictus/traumatismo.
<i>2- Verificar o refutar la hipótesis de que la propagación del fenómeno de CSD, la hipoxia tisular y las alteraciones de metabolismo energético que conllevan, afectan al pronóstico funcional de estos pacientes.</i>	<ul style="list-style-type: none">• Los pacientes con mayor número de SD tuvieron peores puntuaciones en las escalas de discapacidad GOS-E (6 m) y Barthel (6 y 12 m) ($p < 0.05$).• Los pacientes con índices de SD elevados mostraron peores puntuaciones en las escalas de GOS-E (6 y 12 m) y Barthel (6 y 12 m) ($p < 0.05$).• El grado de discapacidad para las escalas de GOS-E, mRS y Barthel se correlacionó significativamente ($p < 0.001$) con el grado de conservación de la actividad cerebral en el EEG, de modo que ninguno de los pacientes con ritmo alfa bilateral presentó mal resultado funcional.• A mayor número de focos epileptiformes en el EEG mayor fue el grado de discapacidad en la escala de GOS-E a los 6 meses ($p = 0.03$) y 12 meses ($p = 0.05$).• La refractariedad al tratamiento antiepiléptico se presentó en el 27% de los pacientes que desarrollaron epilepsia tras cirugía descompresiva por TCE y/o ICM.

3- *Determinar que la actividad epileptiforme ictal en la fase aguda ocurre en asociación a los fenómenos de SD. La presencia de cualquiera de estos fenómenos interviene en el proceso de epileptogénesis.*

- Más de la mitad de los pacientes con ICM y CD son susceptibles de desarrollar epilepsia diagnosticada en base a criterios clínicos (56%), de EEG (51%) y/o ambas (71%).
- La aparición de crisis epilépticas guardó relación con una cirugía descompresiva tardía >42 h (p<0.004).

4- *Aportar datos clínicos, de monitorización de ECoG al estudio cooperativo multicéntrico internacional COSBID (Cooperative Study on Brain Injury Depolarizations).*

- La monitorización ECoG tiene aplicación en la detección de fenómenos de SD. El uso de las recomendaciones del grupo COSBID para el registro, análisis e interpretación de SD es imprescindible para poder unificar los criterios diagnósticos en esta patología.

COSBID = Cooperative Study on Brain Injury Depolarizations; ECoG = electrocorticografía; EEG = electroencefalograma; ICM = infarto cerebral maligno; GOS-E = Glasgow Outcome Score (GOS) – Extended (E); ISD = isoelectric depolarization (despolarización isoelectrica); m= meses; SD = spreading depolarization (despolarización propagada); TCE = traumatismo craneoencefálico

BIBLIOGRAFIA

Adams HJ, Del Zoppo G, Alberts M, Bhatt D, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atheros. Stroke. 2007;38:1655–711.

Adams Jr H, Brott T, AJ F, Gomez C, Grotta J, Helgason C. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Ass. Stroke. 1996;27:1711–8.

Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees K, Mikulik R. SITS investigators Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5h after an acute stroke: an updated analysis from SITS_ISTR. Lancet Neurol. 2010;9:866–74.

Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LDA, van Dijk EJ, et al. Poststroke Epilepsy Is Associated With a High Mortality After a Stroke at Young Age: Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation Study. Stroke. 2015;46(8):2309–11.

Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in Cerebral Ischemia- The Ischemic Penumbra. Stroke. 1981;12(6):723–5.

Back T, Kohno K HK. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. J Cereb Blood Flow Metab. 1994;14(12–9).

Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. J. Cereb. blood flow Metab. 1996;16(2):202–13.

Bentes C, Peralta AR, Martins H, Casimiro C, Morgado C, Franco A, et al. Seizures, EEG abnormalities and outcome of ischemic stroke patients. Epilepsia 2017;441–52. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. I. Mitteilung. Arch. F. Psychiat. 1929; 87, 527–570 10.1007/BF01797193.

Bladin CF, Alexandrov A V, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch. Neurol.

2000;57(11):1617–22. Bosche B, Graf R, Ernestus RI, Dohmen C, Reithmeier T, Brinker G, et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann. Neurol.* 2010;67(5):607–17.

Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;8(11):1019–30. Brondani R, Garcia De Almeida A, Abraham Cherubini P, Mandelli Mota S, De Alencastro LC, Antunes ACM, et al. High Risk of Seizures and Epilepsy after Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Stroke. *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2017;7(1):51–61.

Caney N, Totten AM OC. Guidelines for Management of Severe TBI, 2016. https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf. Recuperado el 30 abril 2019.

Caton R. The electric currents of the brain. *Br. Med. J.* 1875;2:278.

Chi JH. Craniectomy for traumatic brain injury: Results from the DECRA Trial. *Neurosurgery.* 2011;68(6):19–20.

Citerio G, Oddo M, Taccone F. Recommendations for the use of multimodal monitoring in the neurointensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:113–9.

Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.

Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL, Kim LJ, Schubert GB, Longstreth WT, Becker KJ. Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(7):721–5.

Dalmady-Israel C, Zasler N. Posttraumatic seizures: A critical re-view. *Brain Inj.* 1993;7:263–73.

Daou B, Kent AP, Montano M, Chalouhi N, Starke RM, Tjoumakaris S, et al. Decompressive hemicraniectomy: predictors of functional outcome in patients with ischemic stroke. *J Neurosurg.* 2016;124(June):1773–9.

Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann. Neurol.* 2008;63(6):720–8.

Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, Sarrafzadeh A, Willumsen L HJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading

depolarizations. *Brain*. 2006;129:3224–3237.

Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat. Med.* 2011. p. 439–47.

Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir. Suppl.* 2013.

Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1595–625.

Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*. 2009;132(7):1866–81.

Dreier JP, Major S, Pannek H-W, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain* 2012 Jan;135(Pt 1):259–75.

Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006;129(12):3224–37.

Dromerick AW, Edwards DF DM. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(1):1–8.

Eickhoff M, Kovac S, Shahabi P, Khaleghi Ghadiri M, Dreier J, Stummer W, et al. Spreading depression triggers ictal activity in partially disinhibited neuronal tissues. *Exp. Neurol.* 2014;253:1–15.

Eikermann-Haerter K, Negro A AC. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Rev Neurosci.* 2013;24(4):353–63.

Eising E, Shyti R, 't Hoen PAC, Vijfhuizen LS, Huisman SMH, Broos LAM, et al. Cortical Spreading Depression Causes Unique Dysregulation of Inflammatory Pathways in a Transgenic Mouse Model of Migraine. *Mol. Neurobiol. Molecular Neurobiology*; 2017;54(4):2986–96.

Enger R, Tang W, Vindedal GF, Jensen V, Helm PJ, Sprengel R, et al. Dynamics of ionic shifts in cortical spreading depression. *Cereb. Cortex.* 2015;25(11).

Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical

spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain*. 2006;129(3):778–90.

Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin. Neurophysiol*. 2008;119(9):1973–84.

Feyissa AM, Hasan T, Meschia J. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):18-e3.

Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc. Dis*. 2004;17(SUPPL. 1):1–6.

Garner R, La Rocca M, Vespa P, Jones N, Monti MM, Toga AW, et al. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis. *Epilepsia*. 2019;60(11):2151–62.

Gill R, Andiné P, Hillered L, Persson L, Hagberg H. The effect of MK-801 on cortical spreading depression in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1992;12(3):371–9.

Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol*. 1956a;19:154–71.

Grafstein B. Locus of propagation of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol*. 1956b;19:308–16.

Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J. Clin. Invest*. 2004;113(10):1447–55.

Gyngell ML, Busch E, Schmitz B, Kohno K, Back T, Hoehn-Berlage M HK. Evolution of acute focal cerebral ischaemia in rats observed by localized 1H MRS, diffusion-weighted MRI, and electrophysiological monitoring. *NMR Biomed*. 1995;8(5):206–14.

Hacke W, Schwab S, Horn M. ' Malignant ' Middle Cerebral Artery Territory Infarction : Clinical Course and Prognostic Signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309–15.

Van Harreveld A, Fifkova E. Glutamate release from the retina during spreading depression. *J Neurobiol*. 1970;2:13–29.

Hartings JA, Tortella FC, Rolli ML. AC electrocorticographic correlates of peri-infarct depolarizations during transient focal ischemia and reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2006;26(5):696–707.

Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M, et al. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2011a;10(12):1058–64.

Hartings JA, Rolli ML, Lu X-CM, Tortella FC. Delayed secondary phase of peri-infarct depolarizations after focal cerebral ischemia: relation to infarct growth and neuroprotection. *J. Neurosci.* 2003;23(37):11602–10.

Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA, Ayata C, Hinzman JM, Foreman B, et al. The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leão's legacy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1571–94.

Hartings JA, Strong AJ, Fabricius M, Manning A, Bhatia R, Dreier JP, et al. Spreading Depolarizations and Late Secondary Insults after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma.* 2009;26(11):1857–66.

Hartings JA, Watanabe T, Bullock MR, Okonkwo DO, Fabricius M, Woitzik J, et al. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain.* 2011b;134(5):1529–40.

Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology.* 1998;50(6):1940–3.

Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012;135(8).

Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009;50(5):1102–8.

Hirsch LJ, Laroche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013;30(1):1–27.

Honeybul S, Ho KM. Long-Term Complications of Decompressive Craniectomy for Head Injury. *J. Neurotrauma* 2011;28(6):929–35.

Huang C-W, Saposnik G, Fang J, Steven D a, Burneo JG. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology* 2014;82(9):768–76.

Hutchinson PJ, Koliass AG, Tajsic T, Adeleye A, Aklilu AT, Apriawan T, et al. Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury: Consensus statement. *Acta Neurochir. (Wien). Acta Neurochirurgica;*

2019;161(7):1261–74.

Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2017;29(2):175–6.

Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nat. Med.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009 Oct [cited 2014 Nov 20];15(10):1131–2.

Jabbarli R, Oppong MD, Dammann P, Wrede KH, El Hindy N, Özkan N, et al. Time Is Brain! Analysis of 245 Cases with Decompressive Craniectomy due to Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;98:689–694.e2.

Jasper H, Andrews H. Electro-encephalography III. normal differentiation of occipital and precentral regions in man. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1938;39:96–115.

Jauch E, Saver J, Adams Jr. H, Bruno A, Connors J, Demaerschalk B. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Ass. *Stroke.* 2013;44(3):870–947.

Jennet B. *Epilepsy after Non-Missile Head Injuries.* 2nd ed. London: William Heinemann Medical Books. 1975.

Jennet B. *Epilepsy after head injury and after intracranial surgery.* Hodgkin A, Sorvon S, Cascino G, eds. *Epilepsy.* London ChapmanHall. 1995. p. 320–4.

Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32(9):2117–23.

Kim HJ, Park KD, Choi KG, Lee HW. Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1–10.

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(1):37–66.

Kobayashi S, Harris VA, Welsh FA. Spreading depression induces tolerance of cortical neurons to ischemia in rat brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1995;15(5):721–7.

Koliass AG, Adams H, Timofeev I, Czosnyka M, Corteen EA, Pickard JD, et al.

Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: Developing the evidence base. *Br. J. Neurosurg.* 2016;30(2):246–50.

Lamy C. Epilepsy and stroke. *Rev Neurol.* 2008;164(10):841–5.

Lamy C, Domingo V, Semah F, Arquizan C, D T, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenicischemic stroke in young adults. *Neurology.* 2003;60(3):400–4.

Lancman M, Golimstock A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after stroke. *Epilepsia.* 1993;34:141–3.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain.* 1994;117:199–210.

Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical Relevance of Cortical Spreading Depression in Neurological Disorders: Migraine, Malignant Stroke, Subarachnoid and Intracranial Hemorrhage, and Traumatic Brain Injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;31(1):17–35.

Lauritzen M, Strong AJ. ‘Spreading depression of Leão’ and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* [Internet]. 2017;37(5):1553–70.

Lawrence F. Marshall, Sharon Bowers Marshall, Melville R. Klauber, Marjan van Berkum Clark, Howard M. Eisenberg, John A. Jane, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg.* 1991;75(1s):S14–20. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Physiol.* 1944;7:359–90.

Leao AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1947;10(6):409–14.

Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944;7:391–6.

Lippmann K, Kamintsky L, Kim SY, Lublinsky S, Prager O, Nichtweiss JF, et al. Epileptiform activity and spreading depolarization in the blood-brain barrier-disrupted peri-infarct hippocampus are associated with impaired GABAergic inhibition and synaptic plasticity. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1803–19.

Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J.* 1965;13:61–5.

Majkowskij J. Posttraumatic epilepsy. *Compr. Epileptol.* New York Raven Press.

Dam M, Gram L, eds. 1991. p. 281–8.

Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood—brainbarrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012;53:1877–86.

Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castelli C. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:573–80.

Martínez-Valverde T, Sánchez-Guerrero A, Vidal-Jorge M, Torné R, Castro L, Gandara D, et al. Characterization of the ionic profile of the extracellular space of the injured and ischemic Brain: A microdialysis study. *J. Neurotrauma*. 2017;34(1):74–85.

Mataró M, Poca M, Sahuquillo J, Pedraza S, Ariza M, Amoros S, et al. Neuropsychological outcome in relation to the traumatic coma data bank classification of computed tomography imaging. *J Neurotrauma*. 2001;18(9):869–79.

Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Correlation between peri-infarct dc shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport*. 1993;4(6):709–11.

Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnet D, Blaha M, Cushman M. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.

Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sué M, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 2010];133(Pt 7):1994–2006.

Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott and Wilkins, Philadelphia. 2005.

Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl*. 1999;52:11–4.

Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur. J. Neurol*. 2003;10:471–7.

Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol*. 2001;112(4):713–9.

Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31(9):2175–81.

Østergaard L, Dreier JP, Hadjikhani N, Jespersen SN, Dirnagl U, Dalkara T. Neurovascular Coupling during Cortical Spreading Depolarization and -Depression. *Stroke*. 2015;46(5):1392–401.

Parkin MC, Hopwood SE, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: Relationship with depolarisation-like events. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005;25(3):402–13.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown & Co., Boston. 1954;

Pinczolits A, Zdunczyk A, Dengler NF, Hecht N, Kowoll CM, Dohmen C, et al. Standard-sampling microdialysis and spreading depolarizations in patients with malignant hemispheric stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2017;37(5):1896–905.

Poca M, Sahuquillo J, Báguena M, Pedraza S, Gracia R, Rubio E. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:27–30.

Qureshi A. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. *Crit Care Med*. 2003;31:272–7.

Ragel BT, Klimo P, Martin JE, Teff RJ, Bakken HE, Armonda RA. Wartime decompressive craniectomy: Technique and lessons learned. *Neurosurg. Focus*. 2010;28(5):1–10.

Reiffurth C, Alam M, Zahedi-Khorasani M, Major S, Dreier JP. Na⁺ /K⁺ -ATPase α isoform deficiency results in distinct spreading depolarization phenotypes. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2019;

Roozenbeek B, Maas A, Menon D. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(4):231–6.

Sakowitz OW, Santos E, Nagel A, Krajewski KL, Hertle DN, Vajkoczy P, et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(1).

Sánchez-Chávez JJ. El área de penumbra. *Rev Neurol*. 1999;28(8):810–6.

Sander J, Hart Y, Johnson A, Shorvon S. National general practice study of epilepsy: Newly Diagnosed epileptic seizure in a general population. *Lancet*. 1990;336(1267–71).

Sanidad mds política social e igualdad. Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en España, 2000-2008. 2011;

Santamarina E, Sueiras M, Toledo M, Guzman L, Torné R, Riveiro M, et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy Res*. 2015;112:130–6.

Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early hemispherectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29(9):1888–93.

Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci. World J*. 2015;2015.

Shibata M, Bures J. Reverberation of cortical spreading depression along closed-loop pathways in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1972;35:381–388.

Simard JM, Kent T a, Chen M, Tarasov K V, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):258–68.

Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol. Rev*. 2001;81(3):1065–96.

Ståhl N, Schalén W, Ungerstedt U, Nordström C. Bedside biochemical monitoring of the penumbra zone surrounding an evacuated acute subdural haematoma. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(3):211–5.

Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, Virley DJ, Lloyd A, Irving EA, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain*. 2007;130(4):995–1008.

Strong AJ DR. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg*. 2005;30:3–49.

Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 2002;33(12):2738–43.

van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Chouten H, van Gijn J. Interobserver

agreement for the assessment of handicap in stroke patients: To the editor. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.

Takano K, Layour L, Formato J. The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping. *Ann. Neurol*. 1996;39:308–18.

Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, Kasischke KA NM. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat. Neurosci*. 2007;10:754–62.

Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat. Neurosci*. 2007;10(6):754–62.

Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta NeuroChir*. 1976;34(1–4):45–55.

Thomalla G, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(8):1892–9.

Treadwell S, Thanvi B. Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgr. Med J*. 2010;86:235–42.

Ullah G, Wei Y, Dahlem MA, Wechselberger M, Schiff SJ. The Role of Cell Volume in the Dynamics of Seizure, Spreading Depression, and Anoxic Depolarization. *PLoS Comput. Biol*. 2015;14:1–25.

Vahedi K. Decompressive hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Curr Treat Options Neurol*. 2009 a;11:113–9.

Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007b;6(3):215–22.

Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007c;38:2506–17.

Vespa PM, O’Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003. p. 1441–6.

Vezzani D, Friedman A, Dingledine R. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16–24.

Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, Viggiano A, Minucci S, Monda M, et al. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1 α , and LDH-A. *Neuroscience*. 2008;153(1):182–8.

Viggiano E, Monda V, Messina A, Moscatelli F, Valenzano A, Tafuri D, et al. Cortical spreading depression produces a neuroprotective effect activating mitochondrial uncoupling protein-5. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016;12.

Vilalta A, Sahuquillo J, Poca MA. Metaloproteinasas de matriz en las lesiones neurológicas: ¿Una nueva diana terapéutica? *Rev. Neurol.* 2010;51(2):95–107.

WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.

Wilson J, Pettigrew L, Teasdale G. Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use. *J Neurotrauma*. 1998;15(573–585).

Winkler MKL, Dengler N, Hecht N, Hartings JA, Kang EJ, Major S, et al. Oxygen availability and spreading depolarizations provide complementary prognostic information in neuromonitoring of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(5):1841–56.

Woitzik J, Hecht N, Pinczolics A, Sandow N, Major S, Winkler MKL, et al. Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke. *Neurology*. 2013;80(12).

Worrell G. Electrocorticography. Intraoperative Monitoring of Neural Function. *Handb. Clin. Neurophysiol.* Vol 8 M.R. Nuwer Elsevier B.V. 2008;

Wu H-M, Huang S-C, Vespa P, Hovda DA, Bergsneider M. Redefining the Pericontusional Penumbra following Traumatic Brain Injury: Evidence of Deteriorating Metabolic Derangements Based on Positron Emission Tomography. *J. Neurotrauma* 2013;30(5):352–60.

Zhou N, Rungta RL, Malik A, Han H, Wu DC, MacVicar B a. Regenerative glutamate release by presynaptic NMDA receptors contributes to spreading depression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013;33(10).

Sanidad mds, sanidad y política social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. 2009;

ANEXOS

Consentimientos informados

Consentimiento informado en caso de infarto maligno cerebral

Espacio para la etiqueta

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL FAMILIAR DEL PACIENTE

Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada en pacientes con lesiones cerebrales isquémicas

Su familiar ha sufrido un infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media (ACM). El infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media (ACM) es un tipo de infarto cerebral en el que, durante su fase aguda, debido a la falta de riego sanguíneo de un territorio vascular cerebral extenso, se desarrolla una reacción del cerebro caracterizada por un edema cerebral masivo (aumento del contenido cerebral de agua). Este edema, causa un compromiso de espacio en el interior del cráneo, con la consiguiente elevación de la presión que existe en su interior, y puede causar la muerte de los pacientes por compresión de estructuras vitales. La mortalidad en este tipo de pacientes es muy elevada, siendo de aproximadamente un 80% cuando se utilizan las medidas terapéuticas convencionales.

El pésimo pronóstico vital de los pacientes con un ACM exige desarrollar estrategias terapéuticas más agresivas, como la hipotermia moderada (enfriamiento del paciente para reducir su metabolismo) y la craniectomía descompresiva (apertura de cráneo y de la meninge denominada duramadre). Dado que la muerte en estos casos sobreviene como consecuencia del aumento

incontrolable de la presión intracraneal, estas estrategias están dirigidas a controlar esta presión para así evitar el compromiso de estructuras vitales y salvar la vida del paciente durante la fase de máxima formación de edema cerebral.

Los avances en la neurofisiología han objetivado una nueva fuente potencial de lesiones tardías, derivadas de “fenómenos eléctricos” descontrolados en el tejido que rodea a las lesiones cerebrales isquémicas.

El protocolo en el que les proponemos participar tiene como objetivo:

- Estudiar la actividad eléctrica de las células nerviosas en las cercanías de la lesión cerebral.
- Determinar, mediante el registro continuo de la actividad eléctrica, la frecuencia y la duración de los “fenómenos eléctricos” descontrolados, en la superficie cerebral situada en el área cercana a la lesión.
- Conocer si estos fenómenos provocan una hipoxia (falta de oxígeno) tisular y una alteración en el metabolismo del tejido cerebral que se encuentra en una situación de peligro potencial (área llamada de “penumbra” isquémica)

¿Qué supone para el paciente su inclusión en este estudio?

Los pacientes que se incluyan en este estudio serán tratados con todas las medidas terapéuticas que en el momento actual indican las guías de práctica clínica que son un conjunto de fármacos y maniobras terapéuticas aceptadas como las más eficaces por la comunidad médica internacional. El control y tratamiento que se aplican en los centros con más experiencia en el manejo de pacientes con *infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media (ACM)* también suponen la implantación de diversos sensores craneales y sistémicos, encaminados a medir la presión intracraneal (PIC) y la situación de diversos parámetros metabólicos del tejido cerebral y sistémico. Para ello, a todo paciente con un ACM de las mismas características que el que ha presentado su familiar, en nuestro centro se le implantan de forma rutinaria los siguientes sensores:

- Un sensor para medir la PIC.
- Un sensor de microdiálisis cerebral, en la parte del cerebro menos lesionada, que ofrece información sobre la evolución del metabolismo cerebral.

- Un sensor de microdiálisis cerebral, en el área del cerebro cercana al infarto.
- Un sensor para la medición de la cantidad de oxígeno que recibe el cerebro. Este sensor también se sitúa en la parte del cerebro menos lesionada.
- Un sensor en el tejido graso abdominal, que muestra información metabólica sistémica del paciente.

En el caso de su familiar, y con el objetivo de analizar la evolución del infarto cerebral que presenta y estudiar su fisiopatología, además de todas las medidas anteriores, se realizará lo siguiente:

- Implantación de una tira de silicona, diseñada para la cirugía de la epilepsia, de 6 electrodos de 5 mm de diámetro, en la superficie cerebral situada en el área de penumbra isquémica, región cerebral que puede evolucionar a la muerte del tejido cerebral. El sensor se conectará a un aparato que registra y almacena la actividad eléctrica de las células nerviosas.

El tratamiento habitual y manejo de estos pacientes no se modificará por la entrada del paciente en este estudio.

Beneficios para el paciente

Los posibles beneficios que pueden resultar de la inclusión del paciente en este estudio son:

- 1) Tener un mayor conocimiento y control de la evolución del tejido cerebral que se encuentra en una situación más precaria y en la que existe una mayor probabilidad de que se dañe de manera irreversible.
- 2) En caso de que el paciente pudiera padecer crisis comiciales no convulsivas asociado al ACM, podrían ser detectado por el sensor. Las crisis comiciales no convulsivas se han descrito como una de las causas de deterioro neurológico no detectables en pacientes tratados con relajantes musculares.

Potenciales riesgos derivados de la inclusión del paciente en este estudio

La inserción de una tira de electrodos sobre la superficie de la corteza cerebral, realizada durante la intervención quirúrgica, presenta unos riesgos mínimos. Se trata de una técnica rutinaria en los pacientes epilépticos sometidos a cirugía. Existe un riesgo potencial de que el paciente presente una complicación infecciosa. Para controlar que los pacientes no sufran infecciones causadas por la monitorización que llevan, se administrarán antibióticos profilácticos.

Voluntariedad de la participación

Tiene usted derecho a preguntar sobre cualquier aspecto que haga referencia a cualquier punto del estudio que le planteamos. La participación en este protocolo es totalmente voluntaria. En su familiar se realizarán todas las pruebas diagnósticas y los tratamientos necesarios que requiera el estado del paciente, independientemente de que entre o no en este estudio. Usted podrá retirar la participación del paciente cuando lo desee sin ningún perjuicio para el paciente ni para su posterior cuidado, recibiendo todos los tratamientos que necesite para su enfermedad.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas

Yo, (*nombre y apellidos*) _____ en
calidad de

(*relación con el participante*) _____ de

(*nombre del participante*) _____

1. He leído la hoja de información que se me ha entregado.
2. He podido hacer preguntas sobre el protocolo.
3. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
4. He recibido suficiente información sobre el protocolo de estudio.
5. He hablado con (*nombre del médico*): _____
6. Comprendo que la participación es voluntaria y he comprendo que puedo retirar la aceptación de participar:
 Cuando quiera
 Sin tener que dar explicaciones
 Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar.

De acuerdo a todo lo anterior, doy mi conformidad con que (*nombre del participante*) _____

participe en el protocolo de estudio de la evolución metabólica del ACM

Fecha

Firma del representante

Fecha

Firma del investigador

Consentimiento informado en caso de traumatismo craneoencefálico

Espacio para la etiqueta

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL FAMILIAR DEL PACIENTE

Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas

Un familiar suyo ha sufrido un *traumatismo craneoencefálico moderado o grave* con una contusión cerebral asociada. La contusión cerebral es una lesión hemorrágica que se produce en el cerebro como consecuencia del accidente. A pesar de las medidas terapéuticas con que contamos en la actualidad, la mortalidad en este tipo de pacientes es elevada. Asimismo los pacientes que sobreviven a un traumatismo de estas características presentan secuelas físicas y mentales que dan lugar a diferentes grados de incapacidad (el llamado estado vegetativo, incapacidad grave o incapacidad moderada).

Las contusiones cerebrales son las lesiones más frecuentes en el TCE moderado y grave y están constituidas por regiones cerebrales en las que se mezclan áreas necróticas (tejido muerto) con regiones cerebrales menos alteradas (total o parcialmente recuperables). Estas zonas de tejido cerebral en peligro que rodean a regiones de cerebro ya necrótico se han denominado áreas de “penumbra” traumática y, de forma ideal, deberíamos intentar protegerlas para que no acaben dañándose de forma irreversible. Aunque en muchos casos las contusiones cerebrales son de pequeño tamaño y de escasa relevancia clínica, en otros son motivo de deterioro neurológico, discapacidades permanentes o muerte por hipertensión intracraneal.

Los avances en la neurofisiología han objetivado una nueva fuente potencial de lesiones secundarias, derivadas de “fenómenos eléctricos” descontrolados en el tejido que rodea a las lesiones cerebrales traumáticas.

El protocolo en el que proponemos que participe su familiar tiene como objetivo:

- Estudiar la actividad eléctrica de las células nerviosas en una situación de peligro potencial (área de penumbra traumática).
- Determinar, mediante el registro continuo de la actividad eléctrica, la frecuencia y la duración de los “fenómenos eléctricos descontrolados, en la superficie cerebral situada en el área de penumbra traumática.
- Estudiar si estos fenómenos provocan una hipoxia tisular (falta de oxígeno) y una alteración en el metabolismo del tejido cerebral que se encuentra en una situación de peligro potencial (área de penumbra traumática)

¿Qué supone para el paciente su inclusión en este estudio?

Los pacientes que se incluyan en este estudio serán tratados con todas las medidas terapéuticas que en el momento actual indican las guías de práctica clínica (un conjunto de fármacos y maniobras terapéuticas aceptadas como las más eficaces por la comunidad médica internacional). El control y tratamiento que se aplican en los centros con más experiencia en el manejo de pacientes con un traumatismo craneoencefálico también suponen la implantación de diversos sensores cerebrales y sistémicos, dirigidos a medir la presión intracraneal (PIC) y la situación de diversos parámetros metabólicos del tejido cerebral y sistémico. Para ello, a todo paciente con un traumatismo craneoencefálico de las mismas características que el que ha presentado su familiar, en nuestro centro se le implantarían de forma rutinaria los siguientes sensores:

- Un sensor para medir la PIC.
- Un sensor de microdiálisis cerebral, en la parte del cerebro menos lesionada, que ofrece información sobre la evolución del metabolismo cerebral.
- Un sensor para la medición de la cantidad de oxígeno que recibe el cerebro. Este sensor también se sitúa en la parte del cerebro menos lesionada.
- Un sensor en el tejido graso abdominal, que muestra información metabólica sistémica del paciente.

En el caso de su familiar, y con el objetivo de analizar la evolución de la contusión cerebral que presenta y estudiar su fisiopatología, además de todas las medidas anteriores, se realizará lo siguiente:

- Implantación de una tira de silicona, diseñada para cirugía de la epilepsia, con 6 electrodos de 5mm de diámetro, en la superficie cerebral situada en el área de penumbra traumática. Esta región cerebral podría evolucionar a la muerte del tejido cerebral. El sensor se conectará a un aparato que registra y almacena la actividad eléctrica de las células nerviosas.

El tratamiento habitual y manejo de estos pacientes no se modificará por la entrada del paciente en este estudio.

Beneficios para el paciente

Los posibles beneficios que pueden resultar de la inclusión del paciente en este estudio son:

- 1) Tener un mayor conocimiento y control de la evolución del tejido cerebral que se encuentra en una situación más precaria y en que existe una mayor probabilidad de que se dañe de manera irreversible (tejido cerebral contundido a causa del traumatismo).
- 2) En caso de que el paciente pudiera padecer crisis comiciales no convulsivas asociado al traumatismo, podrían ser detectadas por el sensor. Las crisis comiciales no convulsivas se han descrito como una de las causas de deterioro neurológico no detectables en pacientes tratados con relajantes musculares.

Potenciales riesgos derivados de la inclusión del paciente en este estudio

La inserción de una tira de electrodos sobre la superficie de la corteza cerebral, realizada durante la intervención quirúrgica, presenta unos riesgos mínimos. Se trata de una técnica rutinaria en los pacientes epilépticos sometidos a cirugía. Existe un riesgo potencial de que el paciente presente una complicación

infecciosa. Para controlar que los pacientes no sufran infecciones causadas por la monitorización que llevan, se administrarán antibióticos profilácticos.

Voluntariedad de la participación

Tiene usted derecho a preguntar sobre cualquier aspecto que haga referencia a cualquier punto del estudio que le planteamos. La participación en este protocolo es totalmente voluntaria. En su familiar se realizarán todas las pruebas diagnósticas y los tratamientos necesarios que requiera el estado del paciente, independientemente de que entre o no en este estudio. Usted podrá retirar la participación del paciente cuando lo desee sin ningún perjuicio para el paciente ni para su posterior cuidado, recibiendo todos los tratamientos que necesite para su enfermedad.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas

Yo, (*nombre y apellidos*) _____ en
calidad de

(*relación con el participante*) _____ de

(*nombre del participante*) _____

1. He leído la hoja de información que se me ha entregado.
2. He podido hacer preguntas sobre el protocolo.
3. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
4. He recibido suficiente información sobre el protocolo de estudio.
5. He hablado con (*nombre del médico*): _____
6. Comprendo que la participación es voluntaria y he comprendo que puedo retirar la aceptación de participar:
 Cuando quiera
 Sin tener que dar explicaciones
 Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar.

De acuerdo a todo lo anterior, doy mi conformidad con que (*nombre del participante*) _____

participe en el protocolo de estudio de la evolución metabólica de las contusiones cerebrales postraumáticas.

Fecha

Firma del representante

Fecha

Firma del investigador

Consentimiento informado para la realización de electroencefalograma (EEG)



Información al paciente sobre el VIDEO-EEG

¿En qué Consiste?

El **video-electroencefalograma (V-EEG)** que le han solicitado es una prueba diagnóstica para registrar la actividad eléctrica del cerebro. Simultáneamente se obtendrá imagen y sonido del paciente mediante una filmación en video.

¿Cómo se realiza?

Cómodamente tumbado, se coloca un gorro con electrodos, que estarán en contacto con el cuero cabelludo, a través de los cuales se aplica un gel que facilita la conducción de la señal. En algunos casos se utilizan electrodos individuales, sujetándolos con unas gomas. También le colocaremos una cinta alrededor del cuerpo para registrar la respiración y unos electrodos para registrar el ritmo cardíaco.

Durante la exploración se le pedirá que abra y cierre los ojos, que respire profundamente y se le estimulará con unas luces intermitentes para estudiar la respuesta del cerebro frente a diferentes activaciones. Puede y debe consultar cualquier duda.

¿Necesita preparación?

- Es necesario que acuda con el cabello muy limpio, sin laca ni ningún otro producto cosmético del cabello.
- No debe venir en ayunas, debe desayunar o comer si lo desea.
- Si no se le indica lo contrario, debe haber dormido normalmente.
- Si usted padece alguna enfermedad debe indicarlo. Si toma medicamentos habitualmente no deje de hacerlo, e infórmenos del nombre y la dosis.

¿Cuanto dura?

La exploración dura aproximadamente unos 30 minutos, aunque en ocasiones se puede prolongar con el fin de obtener sueño.

¿Qué debe hacer después de la exploración?

Después de la exploración puede proseguir con su actividad habitual. Ocasionalmente es posible que el personal sanitario le haga alguna recomendación al respecto.

(Nfl 60 bis)

Espacio para la etiqueta

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Fecha de nacimiento

NHC

Sexo

Consentimiento para la realización de Video-Electroencefalograma (VIDEO-EEG)

*Apellidos y nombre de la persona responsable**

*DNI**

*Relación con el/la paciente**

Descripción: La exploración es una prueba diagnóstica para registrar la actividad eléctrica del cerebro, mediante un gorro con electrodos y otros sensores para registrar respiración, ritmo cardiaco, etc. Deberá respirar profundamente durante unos minutos y se le estimulará con unas luces intermitentes.

Simultáneamente se obtendrá imagen y sonido del paciente mediante una filmación en video.

Objetivo: El video EEG proporciona información sobre la función del cerebro. Cualquier incidencia durante la exploración constará en la grabación y podrá ser evaluada conjuntamente, aportando mayor y mejor información. Los datos obtenidos sólo se utilizarán con fines diagnósticos, académicos (docencia) y/o científicos. El Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron se compromete a guardarlos en archivo y adoptará las medidas necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento y/o acceso no autorizado.

Consecuencias previsibles: Esta exploración no produce ninguna consecuencia negativa previsible. No obstante, **en el caso de que se haya indicado privación de sueño previa a la exploración**, la somnolencia puede alterar la capacidad física y/o mental para conducir un vehículo y/o manejar maquinaria, por lo que aconsejamos descanso durante las horas posteriores a la exploración.

Riesgos específicos: Esta exploración es indolora y no entraña riesgo por si misma. En algunas ocasiones, se puede producir una sensación de mareo al respirar profundamente durante unos minutos, que cede al finalizar la activación.

En pacientes con epilepsia o sospecha de la misma, podría desencadenarse una crisis durante alguna de las activaciones descritas antes, lo que en cualquier caso contribuiría a su diagnóstico y tratamiento.

Alternativas: Esta exploración no puede ser sustituida por otra exploración que aporte la misma información, y es la forma más sencilla, cómoda y fiable de obtener información sobre cómo funciona el cerebro.

Se adjunta documento informativo

Apellidos y nombre del médico que informa

Número de colegiado

Autorización

Autorizo al servicio citado y al equipo asistencial para practicar el procedimiento médico especificado anteriormente.

Me han informado plenamente de los riesgos y de la posibilidad (aunque remota) de resultados imprevistos.

Si surge alguna complicación, doy mi consentimiento para que se haga lo que sea necesario y convenga.

Conozco todas estas circunstancias y me han explicado la naturaleza, la finalidad y los riesgos de este procedimiento médico. Lo autorizo conscientemente para que se lleve a cabo en el Servicio citado

Este consentimiento se formula de acuerdo con lo establecido en la Orden de la Generalitat de Catalunya publicada en el DOGC número 1477, de 7 de agosto de 1991.

*Firma y DNI del /de la paciente o persona responsable**

Firma del médico que informa

Fecha

Fecha

*En caso de que el/la paciente sea menor de edad o incapaz de dar el consentimiento.

Certificados del Comité de Ética / Institut de Recerca (VHIR)



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 41 87
Fax +34 93 489 41 02
a/e institutrecerca@vhir.org

ID-RTF016

Reg. 2017.961.01

Dr. Joan Xavier Comella Carnice, en calidad de Director de la Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR) Barcelona,

CERTIFICO:

Que la Sra. Maria Sueiras Gil, del Grupo de Investigación de 'neurotraumatología i neurocirurgia' del VHIR, es **Investigadora Principal** de los proyectos de investigación siguientes:

1. Proyecto interno **PR(AG)166/2010** con el título '**Estudio neurofisiológico en pacientes con descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDS) en el electroencefalograma (EEG). Correlación con los estudios de neuroimagen funcional (SPECT) y estructural (RM) cerebral.**'. que fue aprobado por el CEIC el día 23/12/2010.

Es **Investigadora Colaboradora** de los proyectos de investigación siguientes:

1. Proyecto **PI080480**, financiado por **Instituto de Salud Carlos III**, con el título '**Respuesta metabólica e inflamatoria de los fenómenos de despolarización propagada (spreading depresión y SD-like) en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas. Aproximación a una potencial nueva diana terapéutica**'. Desde 2009 hasta el 2012 y que fué aprobado por el CEIC con fecha 17/04/2008. El Investigador Principal es el Dr. Joan Sahuquillo Barris.
2. Proyecto **MAPFRE/05/2008**, financiado por **Fundación Mapfre Medicina**, con el título '**Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada (CSD y CSD-like) en pacientes con lesiones cerebrales agudas**'. Desde 2009 hasta el 2009 y que fué aprobado por el CEIC con fecha 17/09/2008. El Investigador Principal es el Dr. Joan Sahuquillo Barris.

1/2

3. Proyecto interno **PR(AG)33/2010** con el título '**Estudio de RM postictal en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente y su valor en localización del foco epileptógeno.**'. que fue aprobado por el CEIC el día 26/03/2010. La Investigadora Principal es la Sra. Alba Sierra Marcos.

4. Proyecto interno **PR(AG)232/2011** con el título "'**Estudio de los niveles de BDNF en pacientes con crisis no epilépticas de origen psicógeno**". que fue aprobado por el CEIC el día 07/10/2011. La Investigadora Principal es la Sra. Amanda Rodríguez Urrutia.

5. Proyecto interno **PR(AG)308/2013** con el título '**Correlación entre escala CAM-UCI y Electroencefalografía en el diagnóstico de delirio en el paciente ingresado en UCI.**' que fue aprobado por el CEIC el día 20/12/2013. El Investigador Principal es el Sr. José Alonso Fajardo.

6. Proyecto interno **PR(AG)285/2014** con el título '**ESTUDIO DE TC PERFUSIÓN EN PACIENTES EN ESTATUS EPILÉPTICO Y SU VALOR EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.**' que fue aprobado por el CEIC el día 31/10/2014. La Investigadora Principal es la Sra. Gloria Monts. González Cuevas.

7. Proyecto interno **PR(ATR)72/2017** con el título '**The effects of combining transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) with VR-based motor training in hemiparetic stroke patients.**'. que fue aprobado por el CEIC el día 24/02/2017. La Investigadora Principal es la Sra. Susana Rodríguez Gonzalez.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo este certificado a petición de quien lo solicita para su currículum.



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

Dr. Joan Xavier Comella Carnice,
Barcelona, 15 de septiembre de 2017

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON DE BARCELONA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el cual se integra la Comisión de Investigación, reunido en sesión ordinaria con fecha 17 de septiembre de 2008, y una vez analizado el proyecto de investigación titulado "Análisis de la respuesta metabólica e inflamatoria inducida por los fenómenos de despolarización cortical propagada (CSD y CSD-like) en pacientes con lesiones cerebrales agudas", presentado por el *Dr/Dra.* Joan Sahuquillo Barris, *del* grupo de investigación en Neurotraumatología y Neurocirugía, lo informa favorablemente, quedando constancia de ello en el acta número 158 de la citada fecha.

MIREIA
NAVARRO
SEBASTIAN

Firmado digitalmente por
MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Fecha: 2020.09.18 11:25:12
+02'00'

El Secretario
Dr. Ll. Armadans



MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
 SUBDIRECCIÓN GENERAL DE EVALUACIÓN
 Y FOMENTO DE LA INVESTIGACION

Investigador Ppal.: SAHUQUILLO BARRIS, JUAN **Expte:** PI080480
Centro realización: HOSPITAL VALLE DE HEBRON
Centro solicitante: FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION VALLE DE HEBRON

Título del proyecto:

RESPUESTA METABOLICA E INFLAMATORIA DE LOS FENOMENOS DE DESPOLARIZACIÓN PROPAGADA (SPREADING DEPRESION Y SD-LIKE) EN PACIENTES CON LESIONES CEREBRALES TRAUMATICAS E ISQUEMICAS. APROXIMACIÓN A UNA POTENCIAL NUEVA DIANA TERAPEUTICA

ANUALIDAD	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	Total
Personal	0	0	0	0	0
Bienes y Servicios	33.400	19.000	16.000	0	68.400
Viajes y Dietas	1.000	750	750	0	2.500
Subtotal	34.400	19.750,00	16.750,00	0,00	70.900,00
21 % gastos generales	7.224,00	4.147,50	3.517,50	0,00	14.889,00
TOTAL	41.624,00	23.897,50	20.267,50	0,00	85.789,00

Ayuda susceptible de ser financiada por el FEDER

Duracion (años): 3

Contratados concedidos: Doctor: 0
 Licenciado: 0
 Diplomado: 0
 Tecnico F.P.: 0

EQUIPO INVESTIGADOR

CATEGORIA

DEDICACION

SAHUQUILLO BARRIS, JUAN

IP

C

SUEIRAS GIL, MARIA

CO

U

SOLANA DIAZ, ELISABETH

BE

C

ROMERO ROSICH, MONICA

CO

U

ROBLES GONZALEZ, ANGEL

CO

U

GARNACHO DE VEGA, ANGEL

CO

U

Comunicaciones y cursos



CERTIFICADO DE ASISTENCIA

MARIA SUEIRAS GIL

Ha asistido a los cursos indicados, incluidos en el Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico, celebrado en el Hotel Alimara de Barcelona, del 16 al 20 de noviembre de 2010.

Curso	Fecha	Horas
• Neuromonitorización en el paciente neurocrítico. Controversias y actualizaciones	17.11.2010	4
• Medidas de segundo nivel en el tratamiento de la hipertensión intracraneal refractaria	17.11.2010	5
• Neuromonitorización avanzada y tratamiento del paciente neurocrítico	18.11.2010	9
• XIV Simposium Internacional de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico	19-20.11.2010	14
TOTAL HORAS LECTIVAS		32

Dr. Juan Sahuquillo
Jefe de Servicio
Servicio de Neurocirugía
TU, UAB

Dr. Ángel Garnacho
Jefe Servicio UCI
Neurotraumatología



Dra. M. A. Poca
Médica Adjunta
Servicio de Neurocirugía

Organizado por la Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN) del Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

El Simposium y sus cursos pre-Simposium han sido reconocidos de Interés Sanitario por el Institut d'Estudis de la Salut del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN)
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona





Vall d'Hebron
Hospital
Unitat de Recerca
de Neurotraumatologia i
Neurocirurgia (JUNIN)



Certificado

JUAN SAHUQUILLO, NATALIA GONZÁLEZ, MARÍA SUEIRAS

Han participado con la ponencia:

Las despolarizaciones peri-infarticas en el infarto maligno de la ACM ¿Una nueva diana terapéutica?

En el curso de formación continuada (núm. 09/01812-MD), de 13 horas lectivas, acreditado por el CCFPS con 2,6 créditos
"Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico"
Celebrado en Barcelona, el 19 y 20 de noviembre de 2010.

Horas lectivas: 1

Juan Sahuquillo
Jefe de Servicio Neurocirugía
PT UAB

Barcelona, 20 de noviembre de 2010

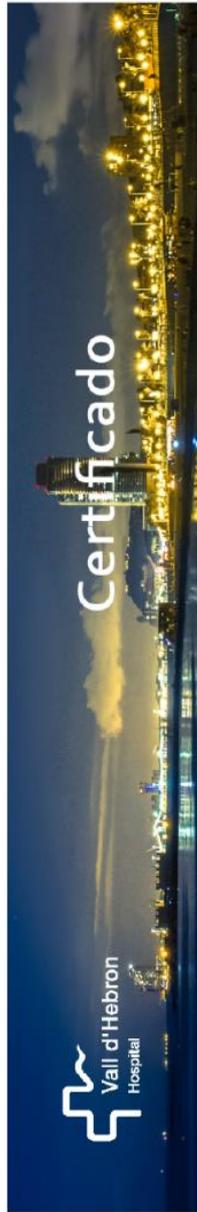
Ángel Garmacho
Jefe de Servicio
Neurotraumatología

M. Antònia Poca
Médica Adjunta
Neurocirugía



Actividad acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias --Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud. Créditos al profesor: 0,3





MARIA SUEIRAS GIL

Ha asistido a los cursos indicados, incluidos en el XVIII Simposium de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico, celebrado en el Hotel Alimara de Barcelona, del 13 al 17 de noviembre de 2018.

Expediente	Curso	Fecha	Horas	Créditos
09/022777-MD	<ul style="list-style-type: none"> Controversias en la fisiopatología, neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico 	15.11.2018	9,00h	1,5
09/022732-MD	<ul style="list-style-type: none"> Fundamentos de la monitorización de la oxigenación cerebral y el metabolismo cerebral en el paciente neurocrítico. Aplicaciones prácticas 	14.11.2018	4,50h	0,8
09/022683-MD	<ul style="list-style-type: none"> Actualizaciones en el ictus hemorrágico: hemorragia subaracnoidea aneurismática y hematoma espontáneo 	14.11.2018	4,50h	0,8
09/022733-MD	<ul style="list-style-type: none"> Fundamentos y actualizaciones en la monitorización de la presión intracraneal (PIC) 	13.11.2018	5,00h	0,8
09/022682-MD	<ul style="list-style-type: none"> Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico 	13.11.2018	5,00h	0,9
09/022890-MD	<ul style="list-style-type: none"> XVIII Simposium de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico 	16-17.11.2018	13,00h	1,8
TOTAL HORAS LECTIVAS			41,00h	

Juan Sahuquillo

Juan Sahuquillo
 Jefe de Servicio Neurocirugía
 Profesor TU UAB
 Barcelona, 17 de noviembre de 2018

Marcelino Báguena

Marcelino Báguena
 Jefe de Servicio
 UCI Traumatología

M. Antònia Poca

M. Antònia Poca
 Médica Adjunta Neurocirugía
 Profesora Asociada UAB



Actividad acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias --Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud



CERTIFICADO DE ASISTENCIA

MARIA SUEIRAS GIL

Ha asistido a los cursos indicados, incluidos en el Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico, celebrado en el Hotel Alimara de Barcelona, del 15 al 19 de noviembre de 2016.

Curso	Fecha	Horas
• Controversias en la fisiopatología, neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico	17.11.2016	8,0
• Monitorización de la oxigenación y del metabolismo cerebral en el paciente neurocrítico	16.11.2016	4,0
• Actualizaciones y controversias en patología vascular cerebral	16.11.2016	4,5
• Monitorización de la autorregulación cerebral en el paciente neurocrítico	15.11.2016	4,0
• Actualizaciones en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico	15.11.2016	4,5
• XVII Simposium Internacional de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico	18-19.11.2016	13,0
TOTAL HORAS LECTIVAS		38

Dr. Juan Sahuquillo
 Jefe de Servicio
 Servicio de Neurocirugía
 Profesor TU UAB

Dr. Marcelino Báguena
 Jefe de Servicio
 UCI Traumatología

Dra. M. A. Poca
 Médica Adjunta
 Servicio de Neurocirugía
 Profesora Asociada UAB

Barcelona, 19 de noviembre de 2016

Organizado por la Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN) del Vall d'Hebron Institut de Recerca de Barcelona y la Asociación para el fomento de la investigación y la docencia en Neurotraumatología y Neurocirugía (AFINN). El Simposium y sus cursos pre-Simposium han sido reconocidos de Interés Sanitario por el Institut d'Estudis de la Salut.

Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN)
 Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona





Vanessa Thonon, Maria Sueiras, Estevo Santamarina, Ángela Sánchez-Guerrero, María A. Poca, Manuel Quintana, Marilyn Riveiro, Juan Sahuquillo

Han participado mediante la presentación de la comunicación oral:

Despolarización propagada cortical en el traumatismo craneoencefálico y el infarto maligno cerebral: estudio prospectivo observacional

En el “XVIII Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico”

Reconocido de Interés Sanitario por el Institut d’Estudis de la Salut del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya

Celebrado en Barcelona del 13 al 17 de noviembre de 2018


Juan Sahuquillo

Jefe de Servicio Neurocirugía
Profesor TU UAB



Marcelino Bágüena
Jefe de Servicio
UCI Neurotraumatología

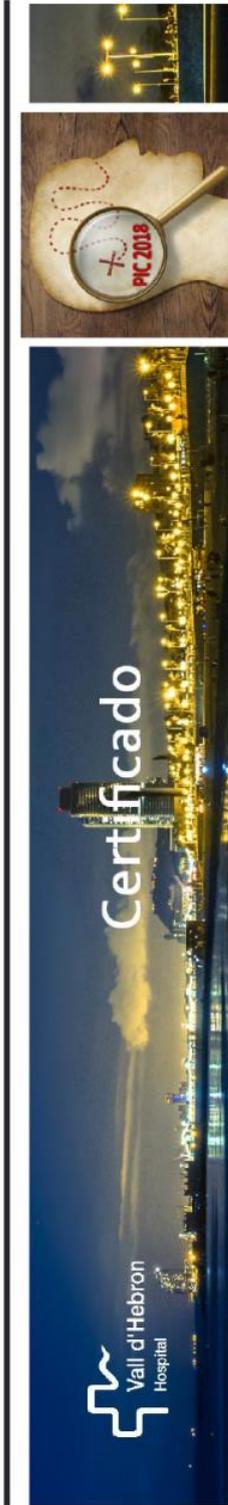

M.A. Poca.

M. Antònia Poca
Médica Adjunta Neurocirugía
Profesora Asociada UAB

Barcelona, 17 de noviembre de 2018



Actividad acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.



Claudia Vizcaino Urresta, Marylin Riveiro Vilaboa, Laura López, Anna Blanco, María Sueiras, Estevo Santamarina,
Ramon Monforte, Marcelino Báguena

Han participado mediante la presentación del presente estudio:

Experiencia en el uso de electroencefalograma continuo en la neuromonitorización del paciente con TCE en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón

En el **“XVIII Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico”**

Reconocido de Interés Sanitario por el Institut d'Estudis de la Salut del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya

Celebrado en Barcelona del 13 al 17 de noviembre de 2018

Juan Sahuquillo
Jefe de Servicio Neurocirugía
Profesor TU UAB

Marcelino Báguena
Jefe de Servicio
UCI Neurotraumatología

M. Antònia Poca
Médica Adjunta Neurocirugía
Profesora Asociada UAB

Barcelona, 17 de noviembre de 2018



Actividad acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.



Nº Certificado: 120529

La Secretaria de la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Dra. Eva López Valdés

CERTIFICA

que el / la

Dr./Dra. SUEIRAS GIL, MARIA; GARCIA LOPEZ, BEATRIZ; SANCHEZ GUERRERO, ANGELA; SANTAMARINA PEREZ, ESTEVO; RADOI , ANDREA I.; RIVEIRO VILABOA, MARYLIN; ROBLES GONZALEZ, ANGEL; QUINTANA LUQUE, MANUEL; FABRICIUS , MARTIN; SAHUQUILLO BARRIS, JUAN

Ha presentado durante la

LXIV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA

Barcelona, del 20 al 24 de Noviembre de 2012

La siguiente comunicación oral

Título: ELECTROCORTICOGRAFIA APLICADA AL ESTUDIO DE LOS FENÓMENOS DE DESPOLARIZACIÓN PROPAGADA CORTICAL Y A LA CORRELACIÓN ELECTROCLÍNICA (ECOG-EEG) EN EL DESARROLLO DE EPILEPSIA SECUNDARIA EN LOS PACIENTES C]

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Barcelona a 26 de Noviembre de 2012.

Eva López Valdés
Secretaria de la Junta Directiva de la
Sociedad Española de Neurología



Nº Certificado: 131170

La Secretaria de la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Dra. Eva López Valdés

CERTIFICA

que el / la

Dr./Dra. Santamarina Pérez, Estevo; Toledo Argany, Manuel; Porta Pampalona, Isabel; Gracia Gozalo, Rosa Maria; Sueiras Gil, Maria; Álvarez-Sabin, José; Salas Puig, Javier

Ha presentado durante la

LXV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA

Barcelona, del 19 al 23 de Noviembre de 2013

La siguiente comunicación oral

Título: Utilización de fármacos antiepilépticos (FAEs) en cuidados neurointensivos

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Barcelona a 25 de Noviembre de 2013.

Eva López Valdés
Secretaria de la Junta Directiva de la
Sociedad Española de Neurología



**Vall d'Hebron
Hospital**

Unidad de Investigación
de Neurotraumatología y
Neurocirugía (UNINN)

Àrea de Traumatologia, sòtano
Paseo Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 3512
Fax +34 93 489 3513
E-mail: secretaria@neurotrauma.net
<http://www.neurotrauma.com>



This is to certify that

MARÍA SUEIRAS GIL

Has participated in

COSBID MEETING

an international cooperation of clinical and basic neuroscientists
working in various participating centres in Europe and America.

Hosted by Vall d'Hebron University Hospital

May 5-8, 2010

Prof. Juan Sahuquillo
Chairman
Department of Neurosurgery
Vall d'Hebron University Hospital

May 8th 2010, Barcelona, Spain



Monitoring Molecules in Neuroscience

14th International Conference

September 16 - 20, 2012 in London, UK

C E R T I F I C A T E

I certify that **MARIA SUEIRAS** has participated in the
Monitoring Molecules in Neuroscience: 14th International Conference
held September 16-20, 2012 in London, UK.

A handwritten signature in purple ink that reads 'M G Boutelle'.

Professor Martyn G. Boutelle (Chair)
Imperial College London
London SW7 2AZ



ICSD2017 | Berlin
International Conference on Spreading Depolarizations

March 29-31
2017
presented by
COSBID.ORG
official satellite
of BRAIN2017

This is to certify that

Dr. Maria Sueiras

attended

the International Conference on
Spreading Depolarizations

held

in Berlin, Germany,
29-31 March 2017

31.03.2017

Prof. Dr. med. Jens P. Dreier



María Ferrándiz Mach, como Presidenta del Comité Organizador Local,
otorga el presente

CERTIFICADO a

MARÍA SUEIRAS GIL

por su participación con la ponencia Fenómenos eléctricos en pacientes con Lesión Cerebral Aguda, incluida en el programa científico de la LV REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA, celebrada los días 4, 5 y 6 de octubre de 2017 en el Palacio de Congresos de Girona

Girona, a 6 de octubre de 2017



María Ferrándiz Mach
Presidenta del Comité Organizador Local
LV Reunión Anual SENFC



Institut Català de la Salut

José Jerónimo Navas Palacios,
gerent de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron,

Certifico

Que **Maria Sueiras Gil**, amb NIF 046229633R, ha assistit al Curs **Qüestions ètiques en la pràctica assistencial** (exp. núm. 009332/2014-2a edició) adreçat al personal de l'Institut Català de la Salut, organitzat per l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, que s'ha dut a terme del 27 de octubre al 13 de novembre de 2014.

La durada de l'activitat ha estat de 10 hores, impartides en modalitat presencial.

Aquesta activitat ha estat finançada amb el Fons de Formació Contínua (AFEDAP).

I, perquè consti, signo aquest certificat.

Barcelona, 5 de desembre de 2014



Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Contínua de les Professions Sanitàries amb 1,7 crèdits i registrada amb el núm. 09/11277-MD

Activitat amb número de registre ICS: 93044/2014
La validesa d'aquest certificat es pot verificar a:
<https://wsa.ics.gencat.net/FO/Eines/fitCertificatsEmesos.aspx>

FUNDACIÓ
SOCIETAT CATALANA
DE NEUROLOGIA



Societat Catalana
de Neurologia

La Societat Catalana de Neurologia
certifica que

MARIA SUEIRAS GIL

ha assistit a la **JORNADA D'EPILÈPSIA AGUDA - MEDICINA INTENSIVA I CRÍTICA**,
organitzada pel **Grup d'Epilèpsia** de la **SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA**,
celebrada a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears
el dia 6 de juny de 2018.

Barcelona, 6 de juny de 2018



Dr. Joan Martí-Fàbregas
President de la Societat Catalana de Neurologia

Dr. Vicenç Martínez Ibáñez,

gerente del Hospital Universitari Vall d'Hebron

Certifico que

MARIA SUEIRAS

ha participado como docente con 30 Minutos en el Curso

MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE SEDACIÓN, ANALGESIA, DELIRIUM Y DEBILIDAD ADQUIRIDA DEL PACIENTE CRÍTICO

realizado el 10 y 11 de noviembre de 2016 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

*Actividad acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries
-número de expediente 09/017697-IMD con 3,0 créditos.*

Y para que así conste, firmo este certificado.

Barcelona, 11 de noviembre de 2016



Dr. Vicenç Martínez Ibáñez



Actividad acreditada por el Consell Català de
Formació Continuada de les Professions Sanitàries
0,2 Crèdits de professor

Núm. Certificació: AULAVH2016-10/P130





Certifica que

La comunicació científica titulada:

Aplicación de la terminología electroencefalográfica estandarizada en el enfermo crítico

De la que són autors:

**M. Luna, M. Sueiras, L. Guzmán, E. Santamaria, M. Quintana,
J. Bañeras i R.M. Lidón**

Ha estat presentada en la

VIII REUNIÓ SOCIETATS CATALANES DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA / EMG I REUNIÓ PERSONAL TÈCNIC D'INFIRMERIA EN NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA. LES TIC I LA NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA,
celebrada el 20 de maig de 2016 a l'Hospital Sant Joan de Déu de Manresa.

Manresa, 20 de maig de 2016

Dr. Joan Monells Abel
Comitè Organitzador

Sr. Joan Tébar Junyent
Comitè Organitzador

Sr. Bartomeu Ayala Márquez
Responsable de Formació



Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries –
Comissió de Formació Continuada del Sistema Nacional de Salut amb 0,6 crèdits (09/016423-MD)