Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina - Carrera Medicina

PREDICTORES DE EPILEPSIA VINCULADA A ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Disertación previa a la obtención del título de Médico Cirujano General

Ana Paula Mafla Mendoza

Esteban David Paredes Urbano

Director: PhD Enrique Gea Izquierdo

Quito, 2023

Resumen

Antecedentes: la enfermedad cerebrovascular (ECV) es uno de los síndromes neurológicos más frecuentes de la población adulta; tiene una alta prevalencia y un amplio abanico de complicaciones. Es la causa del 10 % de todas las epilepsias diagnosticadas; y se atribuye al origen de hasta el 50 % de las epilepsias diagnosticadas en adultos mayores de 60 años. Dado el incremento de la población en riesgo de padecer un episodio de ictus, es necesario estratificar a los pacientes con mayor probabilidad de convulsiones tardías comparando las herramientas predictoras basados en factores de riesgo para epilepsia post ictus (EPI), como los puntajes SeLECT o CAVE. **Objetivo:** describir y comparar las escalas predictoras de epilepsia post ECV en pacientes adultos con mejor rendimiento mediante la revisión bibliográfica de la literatura médica publicada entre 2010 y 2020 y el metaanálisis de los factores de riesgo descritos. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios publicados entre 2010 y 2020 y encontrados en las bases de datos de PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, BVS, Google Scholar y CENTRAL. **Resultados:** se incluyeron dieciséis estudios con un total de 298 694 pacientes con diagnóstico de ictus, 5590 presentaron una convulsión tardía (CTa). La hemorragia, el compromiso cortical y la convulsión temprana fueron los elementos que se vieron mayormente asociados con el riesgo de presentar convulsiones tardías. El puntaje SeLECT demostró un bajo riesgo de sesgo con una alta capacidad predictiva en pacientes con ictus isquémico (AUC: 0.77 [95 % CI: 0.71-0.82]). Además, en los pacientes con ictus hemorrágico, el puntaje CAVE demostró una adecuada capacidad predictiva (AUC: 0.81 [0.76-0.86]), pero un riesgo incierto de sesgo. **Conclusiones:** la investigación ha establecido los factores de riesgo para la epilepsia postictal; sin embargo, las diversas formas de evaluar datos en los estudios y la diferencia en sus diseños hacen muy ardua la tarea de producir una escala que cubra los factores de riesgo más importantes y que sea confiable para la aplicación en el contexto clínico, independientemente de la etiología del ictus. Este metaanálisis constató que la hemorragia, el compromiso cortical y la convulsión temprana se asocia con un mayor riesgo de epilepsia post ictal. Asimismo, elementos como la edad, los factores de riesgo vascular tradicionales y la evaluación de funcionalidad en estos pacientes no lograron reflejar una importancia estadística. Finalmente, se requiere mayor investigación para refinar las herramientas predictoras disponibles.

Abstract

Background: Cerebrovascular disease is one of the most frequent neurological syndromes in the adult population; it has a high prevalence and a wide range of complications; it is the cause of 10 % of all diagnosed epilepsies; and it is attributed to the origin of up to 50 % of epilepsies diagnosed in adults over 60 years of age. Given the increase in the population at risk of having a stroke episode, it is necessary to stratify patients with a higher probability of late seizures by comparing tools described in the literature, such as predictive models based on risk factors for post-stroke epilepsy (PSE), e.g. SeLECT or CAVE scores. **Objective:** to describe and compare predictor scales of post stroke epilepsy in adult patients with better performance by literature review of medical literature published between 2010 and 2020 and meta-analysis of described risk factors. **Materials and methods:** a systematic review and meta-analysis of studies published between 2010 and 2020 and found in PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, BVS, Google Scholar and CENTRAL databases were performed. **Results:** 16 studies were included with a total of 298 694 patients with a diagnosis of stroke, 5590 presented a late seizure (LS). Hemorrhage, cortical involvement and early seizure were the elements most associated with the risk of presenting late seizures. The SeLECT score demonstrated a low risk of bias with a high predictive ability in patients with ischemic stroke (AUC: 0.77 [95 % CI: 0.71-0.82]). Furthermore, in patients with hemorrhagic stroke, the CAVE score demonstrated adequate predictive ability (AUC: 0.81 [0.76-0.86]), but an uncertain risk of bias. **Conclusions:** Research has established risk factors for postictal epilepsy; however, the various ways of assessing data in studies and the difference in their designs make the task of producing a scale that covers the most important risk factors and is reliable for application in the clinical setting, regardless of stroke etiology, very arduous. This meta-analysis found that hemorrhage, cortical involvement and early seizure are associated with an increased risk of post ictal epilepsy. Also, elements such as age, traditional vascular risk factors and functional assessment in these patients failed to reflect statistical significance. Finally, further research is required to refine the available predictive tools.

- **Palabras clave**

Palabras clave: evento cerebrovascular, convulsiones, epilepsia post ictus, modelo predictivo, revisión sistemática.

Key words: cerebrovascular event, seizures, post stroke epilepsy, predictive model, systematic review.

● Lista de tablas

Tabla 1. Características de los estudios……..18
Tabla 2. Características de los participantes……..25
Tabla 3. Estudios evaluados con escala Newcastle-Ottawa……...32
Tabla 4. Estudios evaluados con PROBAST…….32

● Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA……..15
Figura 2. Forest plot de OR……29
Figura 3. Forest plot de HR……31

- **Contenido**

Resumen……...2
Abstract……3
Palabras clave……...4
Lista de tablas……..5
Lista de figuras…….5
Contenido…….6
Índice de abreviaturas……..8
1. Introducción……...10
2. Materiales y métodos…….13
2.1 Criterios de elegibilidad…….13
2.2 Fuentes de información……..13
2.3 Estrategia de búsqueda……...14
2.4 Proceso de selección……..14
2.5 Proceso de recolección de datos……14
2.6 Extracción de datos……15
2.7 Elementos de datos……15
2.8 Resultados……..16
2.9 Evaluación del riesgo de sesgo……..16
2.10 Medidas de efectos…….16
2.11 Métodos de síntesis……17
3. Resultados……..17
3.1 Selección de estudios…….17
3.2 Características de los estudios……...21
3.3 Factores predictores asociados a la EPI…….27
3.3.1 Estudios que reportan odds ratio……27
3.3.2 Estudios que reportan hazard ratio…….30
3.4 Riesgo de sesgo en los estudios……. ……32
4. Discusión……33
5. Conclusiones……..37
6. Limitaciones ……38

7. Anexos……...39
8. Referencias bibliográficas……..40

● Índice de abreviaturas

ARA II: bloqueadores de receptor de angiotensina II

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

AUC: Área bajo la curva

BVS: Biblioteca Virtual en Salud

CAS: Convulsiones agudas sintomáticas

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CHARMS: Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies

CNP: Convulsiones no provocadas

CTa: Convulsión tardía

DM: Diabetes mellitus

DPP-4: Dipeptidil-peptidasa 4

ECA: Ensayos controlados aleatorizados

ECV: Enfermedad cerebrovascular

EEG: Electroencefalograma

EPI: Epilepsia post ictus

GBD: Global Burden of Diseases

GQH: Institute of Quality Assurance Hessen

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

ILAE: International League Against Epilepsy

LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

MESH: Medical Subject Headings

mRs: Escala modificada de Rankin

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NHIRD: National Health Insurance Research Database

OR: Odds ratio

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROBAST: Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool

RevMan: Review Manager

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1. Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es el síndrome neurológico más frecuente de la edad adulta [1]; esta es comprendida como el déficit focal neurológico de instauración súbita producido por una lesión local en el sistema nervioso central generada por una obstrucción vascular que ocasiona una anormalidad del suplemento sanguíneo del cerebro, la retina o la médula espinal [2], lo que se traduce en isquemia o una acumulación de sangre dentro del tejido cerebral o del sistema ventricular. Esta categorización del ictus en hemorrágico o isquémico implica que la manifestación clínica resultante dependerá del tipo y la porción cerebral afectada. Se observa que la ECV isquémica representa entre el 80 % y el 87 % de todas las ECV, y tiene una etiopatogenia compleja que varía según la causa específica, como el cardioembolismo por fibrilación auricular, la aterosclerosis de grandes vasos, los infartos lacunares y las causas indeterminadas [3].

Gracias a los avances en el manejo del ECV la mortalidad y la incidencia se han reducido desde 1950, pero se ha evidenciado un aumento en las hospitalizaciones de adultos entre los 18 y 44 años y, por tanto, un aumento en la cantidad de supervivientes viviendo con complicaciones [1,4]. Según los datos del Global Burden of Diseases (GBD), en 2019, en Estados Unidos se estimó una tasa de mortalidad de 37.72 muertes por cada 100.000 habitantes, se estima que en ese año la prevalencia de ECV fue de 1.03%, lo que significa que existen alrededor de 6.4 millones de sobrevivientes de ictus en este país [5,6]. Casi el 90 % corresponde al ictus isquémico, y un 10 % corresponde al ictus hemorrágico.

El riesgo global promedio durante el tiempo de vida ha incrementado hasta el 25 % [5], los sobrevivientes de ictus tienen un mayor riesgo de mortalidad que en algunos casos llega a triplicarse, especialmente en los infartos que comprometen el territorio de la arteria cerebral media. En los supervivientes se observan déficits neurológicos inherentes: fatigabilidad, espasticidad o flacidez de extremidades y rostro; así como una plétora de complicaciones que incluyen la epilepsia y las convulsiones. Estas últimas aparecen entre un 3 % y un 10 % [1,7,8], por lo que se convierten en la causa más común de epilepsia de nueva instauración en adultos.

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), la epilepsia se define como el conjunto de dos o más convulsiones no provocadas (CNP) que ocurren dentro de un periodo mayor a 24 horas, o en una CNP con un riesgo sustancial de recurrencia (60 %) dentro de los próximos 10 años. Después de contrastar observaciones clínicas la ILAE determina que las convulsiones que resulten de injuria cerebral, como el ictus, se dicotomizan en función del tiempo en convulsiones

agudas sintomáticas (CAS) y CNP: las primeras tienden a ocurrir en los primeros siete días después del ictus; las segundas, una semana después del evento cerebrovascular [8,9]. Un paciente con una predisposición permanente para generar más convulsiones tiene epilepsia si se produce al menos una CNP y si la probabilidad de convulsiones adicionales es similar al riesgo de recurrencia después de dos CNP (al menos el 60 %) [9].

Esta diferenciación cobra relevancia al observar que las convulsiones tardías poseen un mayor riesgo de recurrencia. De forma clásica se sabe que el índice anual de convulsiones en el primer año posterior al ECV es de 4.2 % y a los 5 años es de 9.7 %, valores que aumenta dramáticamente en el caso del ictus hemorrágica donde se hallan valores del 20 % en el primer año y del 26 % a los 5 años [2,10]. De acuerdo a Hesdorffer et al. el riesgo de CNP subsecuentes es de 33 % (95% CI: 20.7-49.9%) en aquellos pacientes que convulsionaron de manera temprana, y es de 71.5 % (95% CI: 59.7-81.9%) en los pacientes donde las CNP se evidenciaron después de una semana del ictus [1,4].

Las CNP ocurren debido a una actividad excitatoria excesiva de una red neuronal en el contexto del desequilibrio de los factores excitatorios e inhibitorios en la actividad sináptica normal. Ello resulta en una interrupción de las redes de comunicación neuronal y provoca una descarga excesiva dentro de una red neuronal local o generalizada que, a su vez, causa una disrupción del metabolismo neuronal fisiológico y desencadena un ritmo epileptiforme dentro de la actividad cortical normal [11]. Las causas de las convulsiones epilépticas en pacientes adultos sin antecedentes de epilepsia incluyen las ECV (40 %), los trastornos metabólicos (15 %), las lesiones ocupativas cerebrales (10 %) y las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer (5 %) [12].

En 2017 Wang presentó un metaanálisis sobre la incidencia de convulsiones tras un ictus isquémico, reconociendo que en este tipo de ictus se observa una menor prevalencia de EPI. Informa que en 20 de 35 artículos que exploran la epidemiología de la EPI, se observa una incidencia acumulada de 18 casos por 1000 años-persona [95 % CI: 15-22] [3,13].

En el caso particular de la epilepsia post ictus (EPI) se distingue como una convulsión que se presenta después de siete días del ictus y se relaciona con el daño del tejido cerebral como secuela de la injuria isquémica que se deriva de la falta de suministro vascular, de donde se obtiene un tejido hiperexcitable. Durante los primeros días después de la lesión se produce un desbalance bioquímico con elevación de los niveles de glutamato, lo que da lugar a un aumento del nivel

excitatorio de este neurotransmisor dando como resultado las CAS. Posteriormente, en el proceso de resolución de la lesión, pueden darse afectaciones estructurales, como cicatrices glióticas que se convierten en potenciales focos epileptogénicos por daño estructural y fisiológico de la corteza cerebral [14]. Aun así, las explicaciones etiopatogénicas pueden variar, en el caso de un ECV de naturaleza hemorrágica habría otro mecanismo fisiopatológico para causar convulsiones, donde la acumulación de hemosiderina, una proteína insoluble que almacena hierro puede provocar irritación local en el tejido cerebral [15], aumentando la disfunción celular y la neurodegeneración posterior [16-18].

En este sentido, se han descrito una variedad de factores de riesgo asociados a EPI, Tanaka & Ihara mencionan que existen numerosos estudios que describen factores de riesgo, pero hay pocos predictores sólidamente identificados, la mayoría de ellos describen que el compromiso cortical, la hemorragia, la severidad del ECV, las comorbilidades y la historia familiar de convulsiones aumentan la probabilidad de EPI [1,4]. Para Toro Pérez existe una segmentación de estos factores de riesgo donde el ictus isquémico representará una mayor probabilidad de riesgo de EPI en el contexto de un deterioro neurológico grave, una gran extensión del infarto comprobada con neuroimagen, la localización de la lesión y el origen de la isquemia (como cardioembolismo o aterosclerosis); por otro lado, en el caso del ictus hemorrágico la frecuencia de EPI aumenta en las hemorragias lobares y subcorticales [8].

La importante carga psicosocial a la que conlleva la epilepsia determina un impacto en la calidad de vida del paciente y su familia; e, indirectamente, de la comunidad [19]. En ese sentido, los autores de esta disertación consideraron que es provechoso establecer el riesgo de EPI para el manejo integral de los pacientes supervivientes de EPI, por lo que propusieron comparar sistemáticamente las herramientas descritas en la literatura de la última década para establecer su eficacia y practicidad.

2. Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis según las recomendaciones del Grupo Cochrane y las guías PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*). Debido a la naturaleza de este estudio no se requirió obtener el consentimiento informado de los pacientes.

2.1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios (a) ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados entre 2010 y 2020. (b) investigación original que evaluará los factores de riesgo de epilepsia post enfermedad cerebrovascular; (c) incidencia y prevalencia de las convulsiones en pacientes adultos; (d) definición dependiente del tiempo de la presentación clínica del evento (convulsiones tempranas o tardías); (e) diagnóstico de enfermedad cerebrovascular de cualquier tipo; y (f) evaluación de al menos una de las siguientes variables de estudio predeterminadas (edad, escala de Rankin modificada o mRs, hemorragia, afectación cortical, convulsión temprana, tamaño de la lesión y factores de riesgo vascular).

Criterios de exclusión

Se excluyeron opiniones de expertos, comentarios, editoriales y reportes de caso; así como los estudios que abarcaran etiologías como el traumatismo, el sangrado relacionado con neoplasias, la cirugía cerebral reciente, las infecciones del sistema nervioso central y las causas iatrogenia. También se excluyeron los estudios cuya población incluía pacientes con antecedentes de epilepsia, pacientes pediátricos y obstétricos.

2.2. Fuentes de información

En noviembre de 2021 se inició una búsqueda de artículos científicos de las ciencias de la salud en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, BVS, Cochrane, CENTRAL y Google Scholar, donde constaban estudios originales publicados en inglés o español para el periodo comprendido entre 2010 y 2020. Adicionalmente, se examinaron algunas referencias [20-22] para alimentar la base de datos propia.

2.3. Estrategia de búsqueda

Los términos clave para la búsqueda fueron: “ischemic stroke”, “hemorrhagic stroke”, “seizures”, “epilepsy” y “prognostic model”. De la misma manera, se utilizaron términos derivados del Medical Subject Heading (MeSH) para mejorar la estrategia de búsqueda, y se filtraron los resultados por fecha para examinar los estudios publicados entre 2010 y 2020. Finalmente, las estrategias utilizadas en cada motor de búsqueda se enuncian en el Anexo 1.

2.4. Proceso de selección

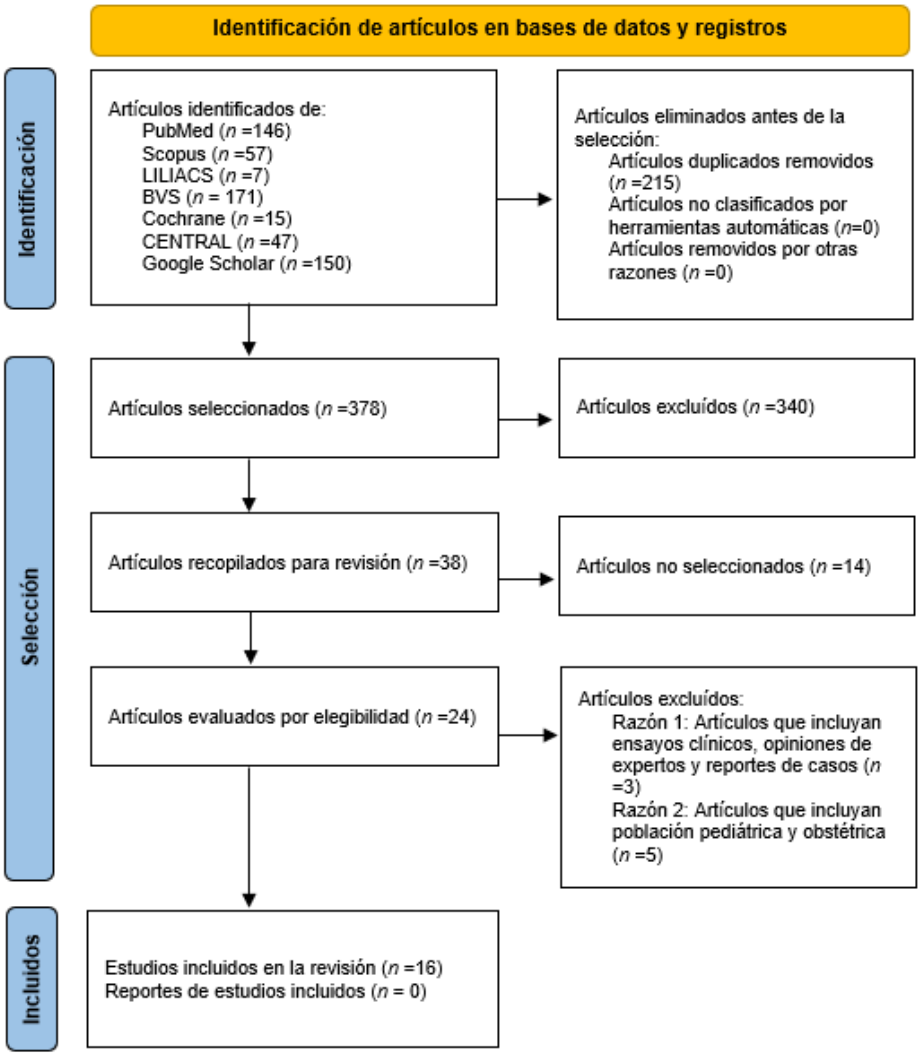
Los autores del presente trabajo evaluaron de forma independiente los resultados de las búsquedas en las bases de datos enumeradas en el apartado anterior, se tamizaron inicialmente en función del título y resumen de los artículos. Posteriormente se obtuvieron los textos completos de los artículos aprobados en la pesquisa inicial y se estratifican en función de los criterios de inclusión enunciados anteriormente. Finalmente, los artículos de investigación que proponían la estimación de riesgo de convulsiones tardías en pacientes adultos supervivientes de ictus publicados entre 2010 y 2020 fueron incluidos en el análisis final.

2.5. Proceso de recolección de datos

De la búsqueda de artículos por bases de datos se obtuvieron los siguientes números: en PubMed, 146 resultados; en Scopus, 57; en LILACS, 7; en BVS, 171; en Cochrane, 15; en CENTRAL, 47; y en Google Scholar, 150. De estos, se excluyeron 215 artículos duplicados, y otros 8 que no cumplían con los criterios. Los artículos se reportaron en el formato del diagrama de flujo PRISMA de revisiones sistemáticas (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo de PRISMA



2.6 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó por los autores de forma independiente utilizando un formulario estandarizado tomado del Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies (CHARMS).

2.7. Elementos de datos

Para cada estudio elegible fueron extraídos los siguientes datos: nombre del primer autor, nombre de la herramienta predictora, año de publicación, país, diseño de estudio, tamaño de muestra, características demográficas (edad y sexo), características clínicas (escala de NIHSS),

presentación de las convulsiones en el tiempo, uso de técnicas de neuroimagen, tiempo de seguimiento y capacidad de discriminación. Estas variables se resumen en la Tabla 1.

2.8. Resultados

Los resultados primarios fueron las medidas de Odds ratio y Hazard ratio con sus correspondientes intervalos de confianza derivados de los factores de riesgo reportados en los estudios que evaluaron la probabilidad de EPI.

2.9 Evaluación del riesgo de sesgo

Para estimar la calidad de los artículos seleccionados se aplicaron escalas específicas. En el caso de los estudios observacionales de cohortes, la escala Newcastle-Ottawa permite evaluar las características de selección de los participantes, la comparabilidad de las poblaciones y los resultados generales de la investigación. Esta herramienta califica cada ítem con una estrella, existiendo un mayor riesgo de sesgo cuando la puntuación es inferior a 6 estrellas; un riesgo moderado cuando está entre 6 y 7; y un bajo riesgo de sesgo cuando hay una puntuación superior a 7 [23,24].

Para los estudios que ofrecen una herramienta predictiva se aplicó la herramienta PROBAST, ya que se trata de una puntuación específica para estimar la calidad de los modelos predictivos con múltiples variables. Para ello, se evalúa cada artículo, indicando si está en desarrollo o en proceso de validación por pares, y se realiza una investigación en profundidad para valorar si existe riesgo de sesgo en la selección de participantes, predictores y resultados con un análisis general. De esta forma, se estima un riesgo bajo, alto e indeterminado cuando hay al menos un ítem clasificado como alto o incierto; y la preocupación por la aplicabilidad de dicha herramienta predictiva a evaluar se considera baja, alta e incierta [25].

2.10. M*edidas de efectos*

Las medidas de efecto principales en esta disertación son OR y HR, expresados en datos binarios. Se calculó el logaritmo de OR y HR como dato bruto para su posterior utilización en el programa RevMan. En las variables continuas se utilizaron medias y desviaciones estándar. Por último, se aplicó el método de efectos aleatorizados acorde a la heterogeneidad de las condiciones de los estudios.

2.11. Métodos de síntesis

Se preparó una base de datos con los ítems previamente enunciados, se reportaron las variables estadísticamente significativas en cada estudio y posteriormente se seleccionaron las coincidencias de estas variables para su inclusión en el metaanálisis. Los estudios elegidos se clasificaron de acuerdo con la medida de efecto reportada, entre OR y HR, y se efectuó una síntesis narrativa en función de las diferentes métricas señaladas para cada estudio. Se llevaron a cabo dos metanálisis separados para agrupar los estudios según los datos reportados. Para identificar asociaciones significativas entre los diferentes factores de riesgo de EPI, se utilizaron los datos OR con intervalos de confianza del 95 % para la comparación de proporciones acumuladas de los incidentes de CTa entre el grupo de expuestos y el de no expuestos.

Consecuentemente, se evaluaron los estudios que reportaban medidas de HR con intervalos de confianza del 95 % para la comparación de probabilidades condicionales en el tiempo; y se analizaron dichos datos en el programa Review Manager 5.4.1 (RevMan) desarrollado por Cochrane Reviews, donde se ingresaron los datos para efectuar un análisis de varianza inversa de los valores de OR y HR de cada una de las variables identificadas como coincidencias entre los estudios, efectuando así subanálisis por cada factor riesgo propuesto. El nivel de significancia estadística se ajustó $p < 0.05$, por otra parte, en la heterogeneidad de los estudios se evaluó de forma visual mediante los *forest plots*, y de forma cuantitativa mediante el I^2, por lo que se manejaron los puntos de 25 %, 50 % y 75 % para considerar heterogeneidad baja, media y alta, respectivamente. Al respecto, las tablas estadísticas muestran los datos categóricos con porcentajes.

3. Resultados

3.1. Selección de estudios

Después de la extracción de datos de los artículos se realizaron la revisión sistemática y el metaanálisis, donde se incluyeron diez y seis estudios: siete fueron de tipo retrospectivo y nueve de tipo prospectivo. El tiempo medio de seguimiento fue de 2.3 años, y se evaluó un total de 298 694 pacientes con un diagnóstico de ictus, donde 5590 convulsionaron. Asimismo, nueve estudios utilizaron 7 días como punto de corte para definir el CTa, mientras que siete estudios utilizaron 14 días para definir el CTa. Estas características se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Características de los estudios

Características de estudios							
Nombre	Autor	Fecha	Diseño	Muestra	País	Seguimiento en años	Herramienta
Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke	Abraira et al. [26]	2020	Análisis prospectivo	895	España	4.8	Sin nombre
Post-stroke seizures is associated with low Alberta Stroke Program Early CT score	Chen et al. [27]	2017	Análisis prospectivo	348	Australia	1.53	Sin nombre
Development and validation of risk score to estimate 1-year late post-stroke epilepsy risk in ischemic stroke patients	Chi et al. [28]	2018	Análisis retrospectivo	87.068	Taiwán	1	PSEiCARe
Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study	Galovic et al. [29]	2018	Análisis prospectivo	1.200	Suiza	2.3	SeLECT
Incidence and associations of post-stroke epilepsy	Graham et al. [30]	2013	Análisis prospectivo	3.310	Inglaterra	3.8	Sin nombre

Características de estudios							
The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage	Haapaniemi et al. [31]	2014	Cohorte retrospectiva	933	Finlandia	2.7	CAVE
Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure	Kim et al. [32]	2016	Análisis retrospectivo	3.792	Corea del Sur	3.7	Sin nombre
Predictors of acute post-stroke seizures	Krakow et al. [33]	2010	Análisis prospectivo	58.874	Alemania	No refiere	Sin nombre
Risk factors for seizures after intracerebral hemorrhage: Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) study	Kwon et al. [17]	2020	Análisis retrospectivo	2.503	Estados Unidos	1	CAVS
Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors	Roivainen et al. [34]	2013	Análisis prospectivo	994	Finlandia	3	Sin nombre
Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a population-based study	Serafini et al. [35]	2015	Análisis prospectivo	782	Italia	2	Sin nombre
Prospective evaluation of a post-stroke	Strzelczyk et al. [36]	2010	Análisis prospectivo	264	Alemania	1	PoSERS

Características de estudios							
epilepsy risk scale							
Seizure outcomes and predictors of recurrent post-stroke seizure: a retrospective observational cohort study	Tanaka et al. [37]	2015	Análisis retrospectivo	104	Japón	1	Sin nombre
Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients	Wang et al. [38]	2013	Análisis retrospectivo	2.074	China	1.5	Sin nombre
Investigation of post stroke epilepsy (INPOSE) study: a multicenter prospective study for prediction of post stroke epilepsy	Yamada et al. [39]	2020	Análisis prospectivo	436	Japón	3	INPOSE
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135 117 cases	Zöllner et al. [40]	2020	Análisis retrospectivo	135.117	Alemania	No refiere	Sin nombre

3.2. Características de los estudios

Abraira et al. [26] fue un estudio prospectivo longitudinal publicado en 2020 que utilizó una población de 895 pacientes, donde el 57.8 % fueron hombres con una media de edad de 72 años. Los autores propusieron que los niveles reducidos de S100B y Hsc70 con niveles elevados de endostatina en combinación reflejan un riesgo aumentado de EPI del 17 % y, junto con variables clínicas, amplifican su potencia de discriminación, por lo que llegan a un área bajo la curva (AUC) de 0.743.

Chen et al. [27] realizaron un estudio retrospectivo en Australia enfocado en la evaluación de variables clínicas y la verificación del rendimiento del puntaje imagenológico Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), que cuantifica la extensión de la isquemia en la tomografía no contrastada. Los autores mostraron una correlación significativa con los resultados de la ECV, e incluyeron a 348 pacientes en su estudio; y, tras realizar estudios de regresión logística y análisis de supervivencia, evidenciaron que la evaluación con ASPECTS al ingreso y a las 24 horas supone un factor independiente asociado a la ocurrencia de la epilepsia post ictal donde, por cada punto de incremento, se observa una reducción en la probabilidad de desarrollar EPI.

Por su parte, Chi et al. [28] propusieron la herramienta pronóstica PSEiCARe, que incluye siete variables clínicas: estadía hospitalaria prolongada, convulsión a la admisión, edad avanzada, estadía en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) al ingreso, afectación cognitiva, fibrilación arterial y neumonía al ingreso. Los autores desarrollaron un instrumento predictor con un resultado sobre 16 puntos, que establece un riesgo bajo, mediano y alto para el desarrollo de la EPI. Esta herramienta deriva de una cohorte reclutada entre 2003 y 2014 con una población total de 125 757 pacientes, quienes fueron divididos en dos cohortes en función del año del diagnóstico de ictus. La primera cohorte se ubicó entre 2003 y 2010, y la segunda entre 2011 y 2014, con lo que se extrajeron los datos del registro National Health Insurance Research Database (NHIRD) de Taiwán. Los pacientes fueron incluidos con base en los diagnósticos de ictus isquémico con codificación CIE 9, y se obtuvo una capacidad de discriminación de 0.762 en la cohorte de desarrollo y de 0.792 en el modelo de validación.

En el caso de Galovic et al. [29], estos presentaron en 2018 el puntaje predictor SeLECT basado en los siguientes predictores clínicos: severidad del ictus, aterosclerosis de grandes arterias, convulsión temprana, afectación cortical, e infarto en el territorio de la arteria cerebral media, donde el puntaje más bajo (0 puntos) está asociado a 0,7 % de riesgo de convulsiones

tardías en un año a partir del ictus, mientras que el puntaje más alto (9 puntos) predice el 63 % de riesgo en iguales características. El estudio presentó una cohorte de desarrollo llevada a cabo en Suiza con 1200 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico, y varios análisis de validación externa en centros de Alemania, Austria e Italia. Finalmente, se reportó una capacidad de discriminación de 0.73.

Con respecto a Graham et al. [30], estos estudiaron a 3310 pacientes reclutados entre 1995 y 2013 con un seguimiento de media de 3.8 años, y descubrieron que los pacientes menores de 65 años que sufren ictus hemorrágico con compromiso cortical están más propensos a sufrir convulsiones tardías. Además, en su evaluación de signos neurológicos, encontraron que la ausencia de disartria es un factor protector; por eso se planteó una probable asociación a su patogenia multifactorial, que supone injurias a nivel subcortical o cerebelar.

En el caso de Haapaniemi et al. [31], presentó el puntaje CAVE en 2014, una escala que predice convulsiones tardías en hemorragias intracerebrales. El puntaje CAVE otorga una clasificación de 0 a 4 puntos, y contiene las siguientes variables, a las que se les asigna un punto: compromiso cortical, edad menor de 65 años, volumen de hemorragia mayor a 10 ml y convulsiones tempranas. Con esto se determinó que el riesgo de desarrollo de convulsiones tardías con base en el puntaje de 0 a 4 es de 0.6 %, 3.6 %, 9.8 % y 46.2 %, respectivamente. Para terminar, la capacidad de discriminación de la cohorte de desarrollo fue de 0.81, pero en la cohorte retrospectiva de validación se evidenció una disminución de la capacidad discriminatoria, que se redujo a 0.69 con amplios intervalos de confianza (0.59-0.78).

Los autores Kim et al. [32] publicaron un estudio retrospectivo en 2016 de 3792 participantes, donde reportaron predictores clínicos específicos de recurrencia posterior al primer evento convulsivo post ictus isquémico temprano o tardío. Con esto se formó un modelo de riesgo, al unir diversas variables clínicas y al reportar su capacidad discriminatoria junto con medidas de sensibilidad y especificidad. Encontraron mayores recurrencias en hombres menores de 65 años con lesiones de gran tamaño y convulsiones parciales; asimismo, no se encontraron asociaciones en resultados de electroencefalograma (EEG), pero se reportó una capacidad discriminativa de 0.734.

Por otro lado, Krakow et al. [33] presentaron un estudio prospectivo con una muestra de 58 874 pacientes, y reportaron que la localización cortical es un factor de riesgo. En ese sentido, coincidieron con otros autores en cuanto a que los pacientes más jóvenes sufren un mayor riesgo,

y existe la posibilidad de un aumento en la severidad del ictus. Además, los autores establecieron que los factores de riesgo vascular como la diabetes mellitus (DM) y el historial de eventos isquémicos previos son elementos para considerar en la evaluación de estos pacientes, y mencionaron que la presencia de una infección aguda es un predictor fuerte de convulsiones tempranas.

Igualmente, Kwon et al. [17] hicieron un estudio retrospectivo para validar el puntaje CAVE en una población multiétnica de 2507 participantes y evaluaron características demográficas, condiciones clínicas del ictus, parámetros imagenológicos y procedimientos de tratamiento del ictus hemorrágico. De igual manera, se evidenció que la evacuación quirúrgica de los hematomas es un factor asociado independientemente a la CTa, por lo que estos propusieron la variación CAVS, donde se reemplaza la convulsión temprana, al no evidenciar asociación en su muestra. Los autores reportaron una capacidad discriminatoria de 0.76.

Roivainen et al. [34] publicaron un estudio observacional para evaluar factores asociados a la EPI en el que 995 participantes con diagnóstico de ictus isquémico mostraron que las convulsiones tardías ocurrieron en un rango cumulativo de 6.1 % después de 1 año, 9.5 % después de 5 años y de 11.5 % a los 10 años. Los autores concluyeron que factores como el ictus de tipo parcial anterior o de circulación anterior total, en conjunto con los antidepresivos, la hemorragia, la hiperglucemia y el ser de género masculino, se asocia independientemente de la ocurrencia de convulsiones tardías.

Serafini et al. [35], quienes evaluaron los factores de riesgo para convulsión temprana, CTa y EPI, y valoraron en qué medida la convulsión temprana representa un riesgo para la ocurrencia de convulsiones tardías, o si su manejo anticipado mejora el pronóstico de estos pacientes. Para ello se reclutaron 782 participantes con diagnóstico de ictus isquémico o hemorrágico, y se obtuvo una incidencia de 3.14 % para convulsiones tardías, así como una recurrencia de 2.22 %. De ese modo, observaron que los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico más jóvenes y con compromiso cortical tienen mayor riesgo de desarrollar recurrencia; por otra parte, en aquellos pacientes con diagnóstico de ictus hemorrágico, solo la presencia de la convulsión temprana se asoció a la recurrencia de la CTa.

En 2010 Strzelczyk et al. [36] ofrece una herramienta predictora del riesgo de EPI aplicable para diagnósticos de ictus isquémico o hemorrágico denominada “PoSERS” con una sensibilidad del 70%, un valor predictivo positivo (VPP) del 87.5 % y una especificidad del 99.6

% con un VPN del 98.8%. Esta se desarrolló a partir de una cohorte de 264 participantes estratificados a partir de 10 variables tanto clínicas como imagenológicas como la localización del infarto, la persistencia del déficit neurológico, el subtipo del infarto, la severidad del ictus, el diagnóstico de encefalopatía vascular y la presencia de convulsiones tempranas o tardías. Componen su puntaje con factores como el ictus supratentorial, el sangrado con compromiso de áreas corticales, la isquemia de áreas corticales y subcorticales, una calificación de mRS ≥ 3, la presencia de convulsiones tempranas.

Tanaka et al. [37] realizaron un análisis retrospectivo en una cohorte de 104 pacientes admitidos entre 2011 y 2013 con un seguimiento de un año, e incluyeron diagnósticos de ictus isquémico y hemorrágico para comparar los datos clínicos de cada paciente, y los regímenes de tratamiento antiepiléptico para identificar pacientes con factores de riesgo en cuanto a la recurrencia de las convulsiones. En el estudio se evidenció que los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar recurrencias de convulsiones son quienes tuvieron una afectación cortical frontal, antecedentes de una crisis convulsiva durante el periodo de seguimiento. En suma, la fibrilación auricular, la DM, la monoterapia con ácido valproico y la politerapia con fármacos antiepilépticos se vieron asociadas independientemente del riesgo de recurrencia.

De igual manera, Yamada et al. [39] condujeron un estudio multicéntrico observacional prospectivo que incluyó 436 pacientes, y en su análisis univariable se observó que, contrario a otros autores, las pacientes femeninas fueron más susceptibles a convulsiones tardías; sin embargo, al hacer el análisis multivariable, se determinó que las lesiones subcorticales y los infartos hemorrágicos están significativamente asociados a la epilepsia, por lo que se sugiere el uso de antiepilépticos profilácticos.

Wang et al. [38] examinaron a 2474 pacientes de múltiples centros en China con diagnóstico de ictus hemorrágico o isquémico; y señalaron sus variables clínicas e imagenológicas y exámenes de laboratorio para realizar un análisis multivariable. En este último se evidenció que solo el compromiso cortical y el tamaño de la lesión se relacionan de forma independiente con la CTa.

Zöllner et al. [40] analizaron la base de datos del Instituto de Garantía de Calidad de Hessen (GQH), de donde se extrajo una muestra de 135 117 participantes con ictus isquémico y se valoraron los factores de riesgo vascular y las escalas de evaluación funcional, y donde se comentó el valor de la escala de NIHSS como predictor. Consecuentemente, los autores

reportaron en la cohorte que el riesgo de convulsión varía en función del puntaje NIHSS para la admisión, donde un valor menor de 3 puntos posee un riesgo de 0.6 %, mientras que un valor mayor de 31 puntos presenta un riesgo aumentado en 7.0 %. En suma, las crisis convulsivas son significativamente mayores en la presencia de una infección aguda no neurológica y de niveles funcionales bajos premórbidos.

Tabla 2

Características de los participantes

Características de los participantes						
Estudio	Población	Sexo (hombres)	Edad (media en años)	Tipo de ECV	Modalidad diagnóstica de la ECV	Variables estadísticamente significativas
Abraira et al. [26]	895	57.80 %	72.1	Todos los tipos	Clínica Técnicas de neuroimagen	Niveles de endostatina >1.203, niveles de Hsc70 <2.496, niveles de S100B <1.364, Score de NIHSS >8, convulsión temprana
Chen et al. [27]	348	55.00 %	73	Isquémico	Técnicas de neuroimagen	ASPECTS a la admisión, ASPECTS a las 24 horas, compromiso cortical a la admisión, compromiso cortical a las 24 horas
Chi et al. [28]	87 068	58.60 %	68.6	Isquémico	No refiere	Estadía intrahospitalaria mayor a dos semanas, convulsión temprana, edad > 80 años, estadía en UCI, demencia, fibrilación atrial, neumonía a la admisión
Galovic et al. [29]	1200	58 %	71	Isquémico	Clínica Técnicas de neuroimagen	Compromiso cortical, convulsión temprana, NIHSS ≥11, compromiso del territorio de la arteria cerebral media, aterosclerosis de grandes vasos

Características de los participantes						
Graham et al. [30]	3310	50.50 %	65	Todos los tipos	Tomografía computarizada	Disfasia, alteración visual, incontinencia
Haapaniemi et al. [31]	933	57 %	68	Hemorrágico	Tomografía computarizada	Compromiso cortical, edad < 65, volumen de hemorragia >10ml, convulsión temprana
Kim et al. [32]	3792	No refiere	68	Isquémico	Técnicas de neuroimagen	Convulsión temprana, fibrilación atrial, compromiso cortical, discapacidad funcional, convulsión parcial, convulsiones tardías (edad <65 años), lesión de gran tamaño
Krakow et al. [33]	58 874	49.94 %	71.6	Todos los tipos	Clínica	Infección no neurológica aguda, accidente isquémico transitorio.
Kwon et al. [17]	2503	58.90 %	61.3	Hemorrágico	Tomografía computarizada	Edad, volumen del hematoma, localización cortical lobar, evacuación quirúrgica del hematoma
Roivainen et al. [34]	994	62.50 %	41.3	Isquémico	Clínica Técnicas de neuroimagen	Sexo masculino, infección reciente, hiperglicemia (> 6.1 mmol/l), NIHSS severo (> 15 puntos), infarto hemorrágico, infarto circulación anterior total y parcial, convulsión aguda sintomática, uso de medicación antidepresiva en el seguimiento
Serafini et al. [35]	782	44.80 %	80	Todos los tipos	Clínica Técnicas de neuroimagen	Edad, localización cortical

Características de los participantes						
Strzelczyk et al. [36]	264	53.78 %	74.2	Todos los tipos	Clínica Técnicas de neuroimagen	Ictus supratentorial, hemorragia intracerebral, hemorragia intracerebral con compromiso de áreas corticales, ictus con déficit neurológico de mRS ≥3
Tanaka et al. [37]	104	68.30 %	72.1	Todos los tipos	Resonancia magnética	Edad joven (menor de 74 años), presencia de convulsiones al ingreso hospitalario, monoterapia con ácido valproico.
Wang et al. [38]	2074	66.50 %	62.8	Todos los tipos	Clínica Técnicas de neuroimagen	Lesión gran tamaño, compromiso cortical, HTA, desequilibrio electrolítico
Yamada et al. [39]	436	58.90 %	68.2	Todos los tipos	Técnicas de neuroimagen	Ictus hemorrágico, compromiso cortical, lesión cortical frontal, ausencia de comorbilidades.
Zöllner et al. [40]	135 117	50.24 %	75.4	Isquémico	Técnicas de neuroimagen	Infección no neurológica aguda, NIHSS >5, mRS premórbido de 3-5, ictus previo

3.3. Factores predictores asociados a la EPI

3.3.1. Estudios que reportan *odds ratio*

En cuanto al análisis de la edad, se incluyeron cinco estudios, con una población total de 201068, donde no se observó un efecto significativo (OR 1,55 [IC 95 %: 0,38-6,27], p= 0,54), con un efecto de 0,61. Respecto a los mRs, se observaron cuatro estudios, con una población total de 198047, donde no se observó heterogeneidad entre ellos, pero sí un (OR 2,63 [IC 95%: 1,28-5,41], p= 0,008), con un efecto estimado de 2,64. Para el análisis respecto a la hemorragia, se incluyeron siete estudios, con una población total de 203 754, donde se obtuvo una alta

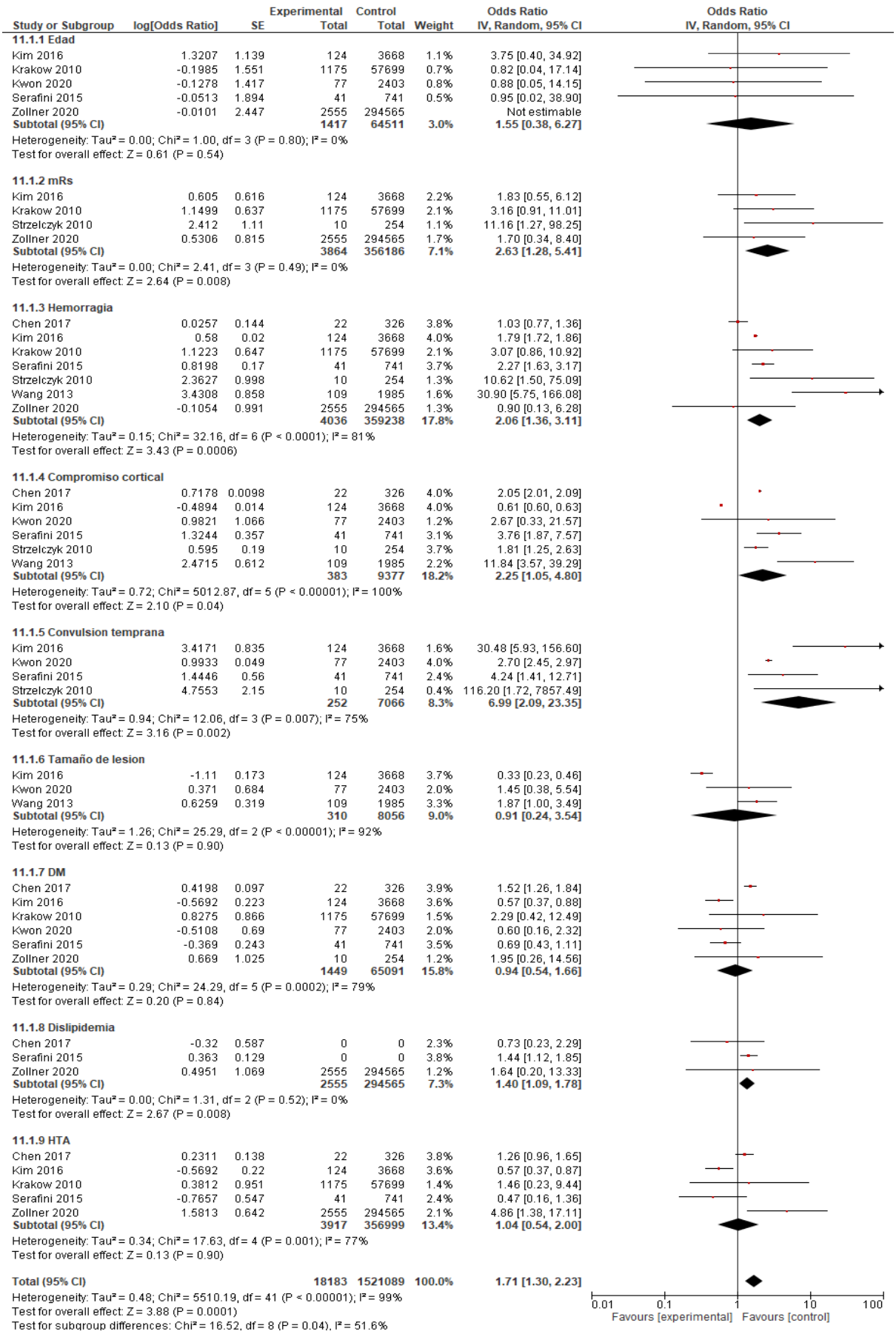
heterogeneidad de (I^2 = 81 %) y un efecto estimado de 3,43, con un (OR 2,06 [IC 95%: 1,36-3,11], p= 0,0006).

En cuanto a la afectación cortical, se incluyeron seis estudios en el análisis y mostraron un alto rango de heterogeneidad I^2 =100 %, así como un efecto estimado de 2,1 y un pooled (OR 2,25 [IC 95%: 1,05-4,8], p= 0,04,) lo que implica que la probabilidad de CTa es mayor. Según la convulsión precoz, había cuatro estudios en este subanálisis en los que se observó que la heterogeneidad era alta (I^2 =75 %), el efecto estimado fue de 3,16 con una (OR 6,99 [IC del 95 %: 2,09-23,35], p = 0,002), por lo que se estimó un riesgo significativamente mayor de desencadenar EPI. Finalmente, sobre el tamaño de la lesión, se incluyeron tres estudios con alta heterogeneidad (I^2=92 %), donde no se evidenció un efecto significativo en función del tamaño de la lesión (OR 0,91 [IC 95 %: 0,24-3,54], p= 0,9).

Por último, se evaluaron los factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, la DM y la dislipidemia, como predictores independientes de EPI. La presencia de DM se evaluó en seis estudios con alta heterogeneidad (I^2= 79 %) y no pareció serlo (OR 0,94 [IC 95 %: 0,54-1,66], p = 0,84); la dislipidemia se evaluó en tres estudios, en los que el valor I^2 fue 0. Hubo un efecto significativo para la aparición de EPI (OR 1. 4 [IC 95 %: 1,09-1,78], p= 0,008); y la HTA se evaluó en cinco estudios con una población de 198913, y hubo evidencia de heterogeneidad y ningún efecto significativo para la aparición de EPI (OR 1,04 [IC 95 %: 0,54-2], p= 0,9).

Figura 2

Forest plot de OR


Experimental
Control
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup log[Odds Ratio] SE Total Total Weight IV, Random, 95% CI
IV, Random, 95% CI
11.1.1 Edad
Kim 2016 1.3207 1.139 124 3668 1.1% 3.75 [0.40, 34.92]
Krakow 2010 -0.1985 1.551 1175 57699 0.7% 0.82 [0.04, 17.14]
Kwon 2020 -0.1278 1.417 77 2403 0.8% 0.88 [0.05, 14.15]
Serafini 2015 -0.0513 1.894 41 741 0.5% 0.95 [0.02, 38.90]
Zollner 2020 -0.0101 2.447 2555 294565 Not estimable
Subtotal (95% CI) 1417 64511 3.0% 1.55 [0.38, 6.27]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.00, df = 3 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)
11.1.2 mRs
Kim 2016 0.605 0.616 124 3668 2.2% 1.83 [0.55, 6.12]
Krakow 2010 1.1499 0.637 1175 57699 2.1% 3.16 [0.91, 11.01]
Strzelczyk 2010 2.412 1.11 10 254 1.1% 11.16 [1.27, 98.25]
Zollner 2020 0.5306 0.815 2555 294565 1.7% 1.70 [0.34, 8.40]
Subtotal (95% CI) 3864 356186 7.1% 2.63 [1.28, 5.41]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.41, df = 3 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008)
11.1.3 Hemorragia
Chen 2017 0.0257 0.144 22 326 3.8% 1.03 [0.77, 1.36]
Kim 2016 0.58 0.02 124 3668 4.0% 1.79 [1.72, 1.86]
Krakow 2010 1.1223 0.647 1175 57699 2.1% 3.07 [0.86, 10.92]
Serafini 2015 0.8198 0.17 41 741 3.7% 2.27 [1.63, 3.17]
Strzelczyk 2010 2.3627 0.998 10 254 1.3% 10.62 [1.50, 75.09]
Wang 2013 3.4308 0.858 109 1985 1.6% 30.90 [5.75, 166.08]
Zollner 2020 -0.1054 0.991 2555 294565 1.3% 0.90 [0.13, 6.28]
Subtotal (95% CI) 4036 359238 17.8% 2.06 [1.36, 3.11]
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 32.16, df = 6 (P < 0.0001); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)
11.1.4 Compromiso cortical
Chen 2017 0.7178 0.0098 22 326 4.0% 2.05 [2.01, 2.09]
Kim 2016 -0.4894 0.014 124 3668 4.0% 0.61 [0.60, 0.63]
Kwon 2020 0.9821 1.066 77 2403 1.2% 2.67 [0.33, 21.57]
Serafini 2015 1.3244 0.357 41 741 3.1% 3.76 [1.87, 7.57]
Strzelczyk 2010 0.595 0.19 10 254 3.7% 1.81 [1.25, 2.63]
Wang 2013 2.4715 0.612 109 1985 2.2% 11.84 [3.57, 39.29]
Subtotal (95% CI) 383 9377 18.2% 2.25 [1.05, 4.80]
Heterogeneity: Tau² = 0.72; Chi² = 5012.87, df = 5 (P < 0.00001); I² = 100%
Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)
11.1.5 Convulsion temprana
Kim 2016 3.4171 0.835 124 3668 1.6% 30.48 [5.93, 156.60]
Kwon 2020 0.9933 0.049 77 2403 4.0% 2.70 [2.45, 2.97]
Serafini 2015 1.4446 0.56 41 741 2.4% 4.24 [1.41, 12.71]
Strzelczyk 2010 4.7553 2.15 10 254 0.4% 116.20 [1.72, 7857.49]
Subtotal (95% CI) 252 7066 8.3% 6.99 [2.09, 23.35]
Heterogeneity: Tau² = 0.94; Chi² = 12.06, df = 3 (P = 0.007); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)
11.1.6 Tamaño de lesion
Kim 2016 -1.11 0.173 124 3668 3.7% 0.33 [0.23, 0.46]
Kwon 2020 0.371 0.684 77 2403 2.0% 1.45 [0.38, 5.54]
Wang 2013 0.6259 0.319 109 1985 3.3% 1.87 [1.00, 3.49]
Subtotal (95% CI) 310 8056 9.0% 0.91 [0.24, 3.54]
Heterogeneity: Tau² = 1.26; Chi² = 25.29, df = 2 (P < 0.00001); I² = 92%
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)
11.1.7 DM
Chen 2017 0.4198 0.097 22 326 3.9% 1.52 [1.26, 1.84]
Kim 2016 -0.5692 0.223 124 3668 3.6% 0.57 [0.37, 0.88]
Krakow 2010 0.8275 0.866 1175 57699 1.5% 2.29 [0.42, 12.49]
Kwon 2020 -0.5108 0.69 77 2403 2.0% 0.60 [0.16, 2.32]
Serafini 2015 -0.369 0.243 41 741 3.5% 0.69 [0.43, 1.11]
Zollner 2020 0.669 1.025 10 254 1.2% 1.95 [0.26, 14.56]
Subtotal (95% CI) 1449 65091 15.8% 0.94 [0.54, 1.66]
Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 24.29, df = 5 (P = 0.0002); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)
11.1.8 Dislipidemia
Chen 2017 -0.32 0.587 0 0 2.3% 0.73 [0.23, 2.29]
Serafini 2015 0.363 0.129 0 0 3.8% 1.44 [1.12, 1.85]
Zollner 2020 0.4951 1.069 2555 294565 1.2% 1.64 [0.20, 13.33]
Subtotal (95% CI) 2555 294565 7.3% 1.40 [1.09, 1.78]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.31, df = 2 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)
11.1.9 HTA
Chen 2017 0.2311 0.138 22 326 3.8% 1.26 [0.96, 1.65]
Kim 2016 -0.5692 0.22 124 3668 3.6% 0.57 [0.37, 0.87]
Krakow 2010 0.3812 0.951 1175 57699 1.4% 1.46 [0.23, 9.44]
Serafini 2015 -0.7657 0.547 41 741 2.4% 0.47 [0.16, 1.36]
Zollner 2020 1.5813 0.642 2555 294565 2.1% 4.86 [1.38, 17.11]
Subtotal (95% CI) 3917 356999 13.4% 1.04 [0.54, 2.00]
Heterogeneity: Tau² = 0.34; Chi² = 17.63, df = 4 (P = 0.001); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)
Total (95% CI) 18183 1521089 100.0% 1.71 [1.30, 2.23]
Heterogeneity: Tau² = 0.48; Chi² = 5510.19, df = 41 (P < 0.00001); I² = 99%
Test for overall effect: Z = 3.88 (P = 0.0001)
Test for subgroup differences: Chi² = 16.52, df = 8 (P = 0.04), I² = 51.6%
0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

3.3.2. Estudios que reportan *hazard ratio*

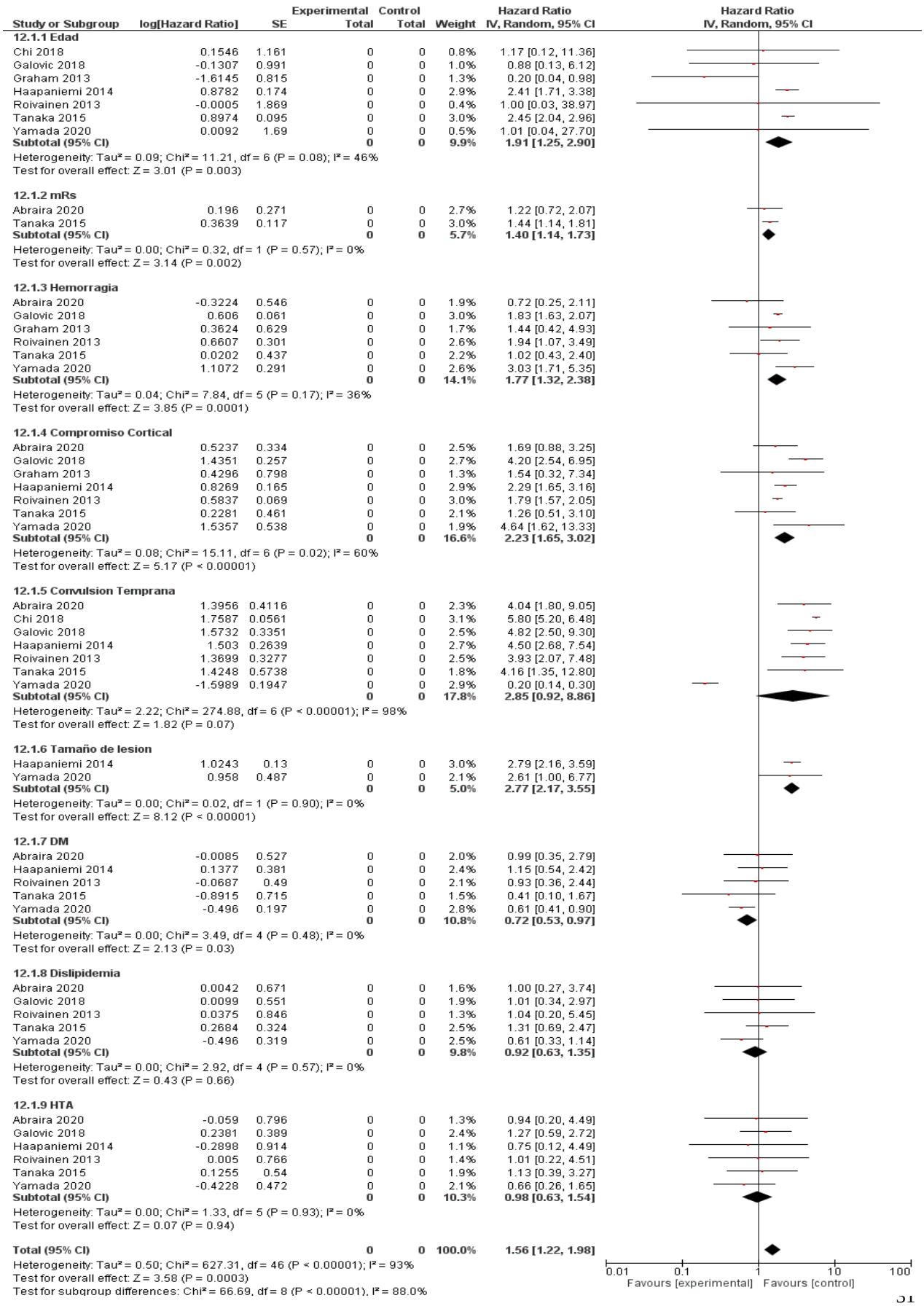
En cuanto a la edad, se incluyeron siete estudios con una población total de 94045, en los que se observó un efecto significativo (HR 1,91 [IC 95 %: 1,25-2,90], p= 0,003) con un efecto estimado de 3,01 con el I^2= 46 %. En cuanto a las mR, se incluyeron dos estudios con una población total de 99 participantes, no se observó heterogeneidad entre los estudios y se obtuvo un (HR 1,4 [IC del 95 %: 1,14-1,73], p= 0,002) con un efecto estimado de 3,14. Respecto a la hemorragia, se incluyeron seis estudios en este subanálisis con una población total de 6939, y se evidenció una heterogeneidad moderadamente baja (I^2= 36 %); además, se obtuvo un efecto estimado de 3,85 con un (HR 1,77 [IC 95%: 1,32-2,38], p= 0,0001).

Por otro lado, respecto a la afectación cortical, se incluyeron siete estudios en el subanálisis y mostraron una heterogeneidad moderada (I^2= 60 %), un efecto estimado de 5,17 y un pool (HR 2,23 [IC 95%: 1,65-3,02], p<0,00001), lo que implicaba que esta variable se asociaba de forma independiente con la EPI y puede tomarse como factor predictivo. En el caso de la convulsión precoz, se consideraron siete estudios en este subanálisis, y se demostró una elevada heterogeneidad (I^2= 98 %), donde el efecto estimado fue de 1,82, y una estimación (HR 2,85 [IC 95%: 0,92-8,86], p = 0,07); debido a los intervalos de confianza muy amplios no se estimó un riesgo significativamente mayor de desencadenar EPI.

Sin embargo, en cuanto al tamaño de la lesión, se incluyeron dos estudios sin heterogeneidad apreciable (I^2=0 %) que mostraron un efecto significativo en función del tamaño de la lesión (HR 2,77 [IC 95 %: 2,17-3,55], p= 0,03). Por último, en cuanto a los factores de riesgo vascular, se evaluaron la HTA, la DM y la dislipemia como predictores independientes de EPI. La presencia de DM se evaluó en cinco estudios con un I^2 = 0 % y con un aparente efecto protector (HR 0,72 [IC 95 %: 0,53-0,97], p= 0,03). La dislipidemia como factor predictivo se evaluó en cinco estudios en los que no se evidenció heterogeneidad (I^2 = 0 %), con un efecto que no mostró diferencias entre los grupos expuestos y no expuestos (HR 0,92 [IC 95 %: 0,63-1,35], p= 0. 66); y la HTA se evaluó en seis estudios con una población de 4562, en los que se observó una elevada heterogeneidad (I^2=93 %) y ningún efecto significativo para la predicción de EPI entre los grupos expuesto y no expuesto (HR 0,98 [IC 95 %: 0,63-1,54], p= 0,94).

Figura 3

Forest plot de HR


Study or Subgroup | log[Hazard Ratio] | SE | Experimental Total | Control Total | Weight | Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
12.1.1 Edad
Chi 2018 0.1546 1.161 0 0 0.8% 1.17 [0.12, 11.36]
Galovic 2018 -0.1307 0.991 0 0 1.0% 0.88 [0.13, 6.12]
Graham 2013 -1.6145 0.815 0 0 1.3% 0.20 [0.04, 0.98]
Haapaniemi 2014 0.8782 0.174 0 0 2.9% 2.41 [1.71, 3.38]
Roivainen 2013 -0.0005 1.869 0 0 0.4% 1.00 [0.03, 38.97]
Tanaka 2015 0.8974 0.095 0 0 3.0% 2.45 [2.04, 2.96]
Yamada 2020 0.0092 1.69 0 0 0.5% 1.01 [0.04, 27.70]
Subtotal (95% CI) 0 0 9.9% 1.91 [1.25, 2.90]
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 11.21, df = 6 (P = 0.08); I² = 46%
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)
12.1.2 mRs
Abraira 2020 0.196 0.271 0 0 2.7% 1.22 [0.72, 2.07]
Tanaka 2015 0.3639 0.117 0 0 3.0% 1.44 [1.14, 1.81]
Subtotal (95% CI) 0 0 5.7% 1.40 [1.14, 1.73]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.32, df = 1 (P = 0.57); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.14 (P = 0.002)
12.1.3 Hemorragia
Abraira 2020 -0.3224 0.546 0 0 1.9% 0.72 [0.25, 2.11]
Galovic 2018 0.606 0.061 0 0 3.0% 1.83 [1.63, 2.07]
Graham 2013 0.3624 0.629 0 0 1.7% 1.44 [0.42, 4.93]
Roivainen 2013 0.6607 0.301 0 0 2.6% 1.94 [1.07, 3.49]
Tanaka 2015 0.0202 0.437 0 0 2.2% 1.02 [0.43, 2.40]
Yamada 2020 1.1072 0.291 0 0 2.6% 3.03 [1.71, 5.35]
Subtotal (95% CI) 0 0 14.1% 1.77 [1.32, 2.38]
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 7.84, df = 5 (P = 0.17); I² = 36%
Test for overall effect: Z = 3.85 (P = 0.0001)
12.1.4 Compromiso Cortical
Abraira 2020 0.5237 0.334 0 0 2.5% 1.69 [0.88, 3.25]
Galovic 2018 1.4351 0.257 0 0 2.7% 4.20 [2.54, 6.95]
Graham 2013 0.4296 0.798 0 0 1.3% 1.54 [0.32, 7.34]
Haapaniemi 2014 0.8269 0.165 0 0 2.9% 2.29 [1.65, 3.16]
Roivainen 2013 0.5837 0.069 0 0 3.0% 1.79 [1.57, 2.05]
Tanaka 2015 0.2281 0.461 0 0 2.1% 1.26 [0.51, 3.10]
Yamada 2020 1.5357 0.538 0 0 1.9% 4.64 [1.62, 13.33]
Subtotal (95% CI) 0 0 16.6% 2.23 [1.65, 3.02]
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 15.11, df = 6 (P = 0.02); I² = 60%
Test for overall effect: Z = 5.17 (P < 0.00001)
12.1.5 Convulsion Temprana
Abraira 2020 1.3956 0.4116 0 0 2.3% 4.04 [1.80, 9.05]
Chi 2018 1.7587 0.0561 0 0 3.1% 5.80 [5.20, 6.48]
Galovic 2018 1.5732 0.3351 0 0 2.5% 4.82 [2.50, 9.30]
Haapaniemi 2014 1.503 0.2639 0 0 2.7% 4.50 [2.68, 7.54]
Roivainen 2013 1.3699 0.3277 0 0 2.5% 3.93 [2.07, 7.48]
Tanaka 2015 1.4248 0.5738 0 0 1.8% 4.16 [1.35, 12.80]
Yamada 2020 -1.5989 0.1947 0 0 2.9% 0.20 [0.14, 0.30]
Subtotal (95% CI) 0 0 17.8% 2.85 [0.92, 8.86]
Heterogeneity: Tau² = 2.22; Chi² = 274.88, df = 6 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)
12.1.6 Tamaño de lesion
Haapaniemi 2014 1.0243 0.13 0 0 3.0% 2.79 [2.16, 3.59]
Yamada 2020 0.958 0.487 0 0 2.1% 2.61 [1.00, 6.77]
Subtotal (95% CI) 0 0 5.0% 2.77 [2.17, 3.55]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.90); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 8.12 (P < 0.00001)
12.1.7 DM
Abraira 2020 -0.0085 0.527 0 0 2.0% 0.99 [0.35, 2.79]
Haapaniemi 2014 0.1377 0.381 0 0 2.4% 1.15 [0.54, 2.42]
Roivainen 2013 -0.0687 0.49 0 0 2.1% 0.93 [0.36, 2.44]
Tanaka 2015 -0.8915 0.715 0 0 1.5% 0.41 [0.10, 1.67]
Yamada 2020 -0.496 0.197 0 0 2.8% 0.61 [0.41, 0.90]
Subtotal (95% CI) 0 0 10.8% 0.72 [0.53, 0.97]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.49, df = 4 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)
12.1.8 Dislipidemia
Abraira 2020 0.0042 0.671 0 0 1.6% 1.00 [0.27, 3.74]
Galovic 2018 0.0099 0.551 0 0 1.9% 1.01 [0.34, 2.97]
Roivainen 2013 0.0375 0.846 0 0 1.3% 1.04 [0.20, 5.45]
Tanaka 2015 0.2684 0.324 0 0 2.5% 1.31 [0.69, 2.47]
Yamada 2020 -0.496 0.319 0 0 2.5% 0.61 [0.33, 1.14]
Subtotal (95% CI) 0 0 9.8% 0.92 [0.63, 1.35]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.92, df = 4 (P = 0.57); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.66)
12.1.9 HTA
Abraira 2020 -0.059 0.796 0 0 1.3% 0.94 [0.20, 4.49]
Galovic 2018 0.2381 0.389 0 0 2.4% 1.27 [0.59, 2.72]
Haapaniemi 2014 -0.2898 0.914 0 0 1.1% 0.75 [0.12, 4.49]
Roivainen 2013 0.005 0.766 0 0 1.4% 1.01 [0.22, 4.51]
Tanaka 2015 0.1255 0.54 0 0 1.9% 1.13 [0.39, 3.27]
Yamada 2020 -0.4228 0.472 0 0 2.1% 0.66 [0.26, 1.65]
Subtotal (95% CI) 0 0 10.3% 0.98 [0.63, 1.54]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.33, df = 5 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)
Total (95% CI) 0 0 100.0% 1.56 [1.22, 1.98]
Heterogeneity: Tau² = 0.50; Chi² = 627.31, df = 46 (P < 0.00001); I² = 93%
Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0003)
Test for subgroup differences: Chi² = 66.69, df = 8 (P < 0.00001), I² = 88.0%
Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

3.4. Riesgo de sesgo en los estudios

Para la identificación de sesgo en las publicaciones utilizadas se emplearon dos tipos de herramientas ya descritas. Para los estudios de cohortes se utilizó la escala Newcastle-Ottawa, donde se identificaron ocho artículos con bajo riesgo de sesgo de publicación, correspondientes a los siguientes autores: Abraira et al. [26], Chen et al. [27], Graham et al. [30], Krakow et al. [33], Roivainen et al. [34], Serafini et al. [35] y Tanaka et al. [37]. Por otro lado, hubo algunos con alto riesgo de sesgo: Wang et al. [38] y Zöllner et al. [40]. Igualmente, en los artículos que brindaban un puntaje predictor se utilizó la herramienta PROBAST, específica para dichos estudios. Al respecto, se encontró que el trabajo de Galovic et al. [29] fue el único donde se evidenciaron un bajo riesgo de sesgo y una baja preocupación por su aplicabilidad. Mientras tanto, Chi et al. [28], Haapaniemi et al. [31], Kim et al. [32], Kwon et al. [17] y Strzelczyk et al. [36] tenían estudios con un riesgo incierto de sesgo y con una preocupación incierta respecto a su aplicabilidad.

Tabla 3

Estudios evaluados con escala Newcastle-Ottawa

Escala Newcastle-Ottawa para cohortes				
Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultado	Total
Abraira et al.[26]	★★★★	★	★★★	8
Chen et al. [27]	★★★	★	★★★	7
Graham et al. [30]	★★★★	★	★★★	8
Krakow et al. [33]	★★★★	★	★★	7
Roivainen et al. [34]	★★★	★	★★★	7
Serafini et al. [35]	★★★	★	★★	7
Tanaka et al. [37]	★★★★	★	★★★	8
Wang et al. [38]	★★	★	★★	5
Zöllner et al. [40]	★★★★	★	★	6

Tabla 4

Estudios evaluados con PROBAST

Estudios	Riesgo de sesgo			Aplicabilidad			General	
	Participantes	Predictores	Resultado	Participantes	Predictores	Resultado	RS	Aplicabilidad
Galovic et al. [29]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Chi et al. [28]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)

Haapaniemi et al. [31]	(+)	(?)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)
Kim et al. [32]	(+)	(+)	(?)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)
Kwon et al. [17]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)	(?)
Strzelczyk et al. [36]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)
Yamada et al. [39]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
	(+) Indica bajo riesgo de sesgo y baja preocupación respecto a aplicabilidad							
	(-) Indica alto riesgo de sesgo y alta preocupación respecto a la aplicabilidad							
	(?) Indica riesgo de sesgo incierto y preocupación incierta respecto a la aplicabilidad							

4. Discusión

Elaborar una escala predictora es un trabajo extremadamente difícil, y la comparación de las escalas predictoras es aún más difícil, pues los estudios son muy heterogéneos tanto en términos de diseño como en cuanto a la población incluida, la forma en que definen la epilepsia y la convulsión temprana en el tiempo, el lapso y la forma de seguimiento, y las variables propuestas. Asimismo, supuso una dificultad la forma en que se midieron las variables, porque algunos autores expresan sus resultados en medidas continuas (rango intercuartil en variables como la edad, el mRs o el puntaje NIHSS), que también se presentan las mismas variables de forma dicotómica al elegir puntos de corte para crear subclases, o porque una misma variable fue evaluada de diferente manera (como la funcionalidad, donde la mayoría la evaluó usando la mRS, pero un estudio reportó puntaje de Barthel y cinco no ignoraron esta variable). Para las variables como el mRs se observó diferentes enfoques: dos estudios analizaron la funcionalidad premórbida, mientras que el resto se interesó por el estado funcional posterior al evento cerebrovascular.

Estas inconsistencias en la información de las variables examinadas fueron especialmente notables en la evaluación del tamaño de la lesión. Cinco estudios que analizaron este factor encontraron diferentes puntos de corte para definir el riesgo: para Haapaniemi et al. [31] y Kwon et al. [17], era importante si un hematoma medía más de 10 ml; para Wang et al. [38], una lesión era pequeña si medía más de 35 mm en al menos cinco cortes y se consideraba grande si medía más de 35 mm de diámetro y se observaba en más de 5 cortes. Kim et al. [32] definieron que las

lesiones eran pequeñas si medían 15 x 15 mm en 5 cortes o menos, moderadas si abarcaban 15 x 15 mm en más de cinco cortes y eran lesiones grandes si medían más de 50 x 50 mm en 5 cortes. Yamada et al. [37] establecieron que las lesiones eran pequeñas si medían menos de 3 cm de diámetro, medianas si medían entre 3 y 6 cm de diámetro y grandes si medían más de 6 cm de diámetro. En general, los estudios retrospectivos no pudieron investigar esta variable porque sus conjuntos de datos carecían de los detalles necesarios para establecer parámetros de tamaño. Creemos que es vital estandarizar el examen de estos datos durante la hospitalización para aclarar la asociación entre la extensión de la lesión y el riesgo de EPI.

Se incluyeron variables relacionadas con el riesgo de ictus, pero la mayor parte no resultó significativa para el análisis. Por ejemplo, el análisis de la DM en los estudios que aplicaron HR determinó que podría considerarse como un factor protector. Krakow et al. [33] identificaron la DM como un factor de riesgo importante en los pacientes jóvenes con ictus isquémico, y señalaron que la dislipidemia se proyecta como probable factor de riesgo, pero se requieren más estudios, porque estas variables solo suelen ser relevantes en los análisis univariables.

Todos estos elementos se reflejan en los altos índices de heterogeneidad que limitan los resultados obtenidos. Yamada et al. [39] observaron que más de una comorbilidad se asocia con menor probabilidad de desarrollar EPI, y mencionaron que hay reportes que evidencian efectos anticonvulsivantes en ciertos fármacos usados para el tratamiento de la DM, como los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (DPP 4) y los bloqueadores de receptor de angiotensina II (ARA II), utilizados en el tratamiento de la HTA y que poseen un perfil de efecto antiepiléptico.

El rol epileptogénico de la afectación cortical y de la presencia de sangre extravasada en el parénquima cerebral se soporta por evidencia clínica y experimental, y en este metaanálisis se confirman estas afirmaciones donde el riesgo se duplica. Por otro lado, no hay suficiente información para asociar afectación por cada lóbulo cerebral y el riesgo de EPI, solo Tanaka et al. [37] mencionaron que las lesiones occipitales se asocian a recurrencia de convulsiones, y Yamada et al. [39] identificaron la afectación del lóbulo frontal como un factor de riesgo.

De igual forma, no hay evidencia de que el uso de fármacos antiepilépticos mejore el pronóstico de los pacientes con ictus. Serafini et al. [35] sugirieron que los pacientes con ictus hemorrágicos podrían beneficiarse; Tanaka et al. [37] evaluaron diferentes familias de antiepilépticos y evidenciaron que el ácido valproico no mejora el pronóstico; y Yamada et al. [39] mencionaron que la terapia antiepiléptica profiláctica de corta duración podría ser

beneficiosa en pacientes de alto riesgo con hematomas intracerebrales, o con al menos dos factores identificados en su estudio. A la vez, Chi et al. [28] mencionaron que administrar terapia antiepiléptica de forma rutinaria a todos los pacientes con ictus supondría un riesgo, por lo que se requiere establecer qué pacientes están en alto riesgo de desarrollar complicaciones como la epilepsia. A pesar de que el puntaje PSEiCARe tiene una capacidad predictora adecuada, el estudio no fue capaz de determinar un punto de corte en el que se debería iniciar la terapia con antiepilépticos.

La mayor parte de los estudios coinciden en que la edad es inversamente proporcional a la probabilidad de sufrir una EPI. Serafini et al. [35] mencionaron que, a mayor edad de los pacientes con ictus isquémico, se observaba una menor probabilidad de CTa (OR 0.96 [95 % CI: 0.92-0.99]; p= 0.020). Tanaka et al. [37] señalaron que los pacientes menores de 74 años se asociaban con mayor frecuencia a las convulsiones tardías. Graham et al. [30] coincidieron con estas observaciones, pues en su cohorte 15.6 % de los pacientes menores de 65 años se vieron afectados con la EPI en contraposición a los mayores de 85 años, que solo se vieron afectados en un 4.4 %. Roivainen et al. [34] se alinearon con los mismos resultados, y señalaron que el rango de convulsiones decrece con el tiempo durante el seguimiento y llega a estabilizarse al cuarto año, pero su frecuencia sigue siendo mayor que la población general, con lo que se confirma el vínculo entre el ictus y las convulsiones.

Sobre la severidad del ictus, la evidencia no es muy clara. Chi et al. [28] no mencionaron el uso de escalas como la NIHSS o la de Glasgow para la severidad, sino que generalizaron que aquellos pacientes ingresados en la UCI por más de dos semanas tuvieron un ictus severo. Wang et al. [38] señalaron que no hay aumento de riesgo en función de la severidad medida por la NIHSS. Zöllner et al. [40], en cambio, evidenciaron que hay un aumento en el riesgo de un 9.2 % por cada punto que incremente el *score* durante el ingreso. Abraira et al. [26] consideraron importante el puntaje de la NIHSS, pues observaron que la epilepsia ocurre más frecuentemente en pacientes con puntajes elevados, y señalan una correlación que se verifica con el compromiso cortical. Finalmente, Krakow et al. [33] evaluaron la severidad de los síntomas al utilizar la mRs, y reconocieron que el déficit neurológico severo se asocia con un mayor riesgo de convulsiones, pero esto solo es real para los pacientes con ictus isquémico y no para los pacientes con ictus hemorrágico. Los autores explicaron que esto probablemente se deba a que generalmente los pacientes con hemorragia intracraneal suelen tener mayor déficit, pero la injuria cortical podría

ser menor; y esto se alinea con lo encontrado en el presente estudio, donde el efecto estimado del compromiso cortical siempre es mayor que el efecto estimado de la hemorragia, sin importar si el estudio reporta sus resultados con *odds ratio* o *hazard ratio*.

La adición del EEG a las variables clínicas que constituyen las herramientas predictoras no genera beneficio en cuanto al VPP y la baja sensibilidad, según Strzelczyk et al. [36], por lo que no es muy alentador incluirlo en los análisis ni proponerlo como elemento que amplifica el poder predictor. Por su parte, Abraira et al. [26] hicieron una breve mención para reconocer que muy pocos de los pacientes en su muestra se sometieron a un EEG, por lo que consideraron probable que las convulsiones sin síntomas motores hubieran sido pasadas por alto. Galovic et al. [29] también mencionaron que no usaron el EEG como método predictivo; en cambio, aclararon que este afina las condiciones del seguimiento.

En el caso de Yamada et al. [39], estos señalaron que la convulsión temprana es un factor de difícil evaluación, porque probablemente después de la convulsión temprana ya se ha iniciado los fármacos antiepilépticos, lo cual podría afectar la ocurrencia de CTa y, por ende, de recurrencia. Kwon et al. [17] mencionaron que la convulsión temprana no tuvo significancia estadística independiente en su muestra, por lo que no fue tomada en cuenta en la remodelación del puntaje CAVE y se la reemplazó por la evacuación quirúrgica como ítem predictor [31]; esto, dado que probablemente en la mayoría de las convulsiones tempranas se inicia la terapia antiepiléptica de forma anticipada. Además, los autores reconocieron que existe diferencia en el proceso epileptogénico entre la convulsión temprana y la tardía.

Con respecto a Kim et al. [32], estos sostuvieron el mismo argumento al observar que los factores relacionados con la convulsión temprana no coincidían con los factores para la EPI; sin embargo, Haapaniemi et al. [31] mencionaron que la relevancia de esta variable se debe a que la actividad epileptiforme temprana incrementa la demanda metabólica, causa alteraciones secundarias y acelera los procesos de cicatrización gliótica. Serafini et al. [35] observaron que la convulsión temprana cobra relevancia únicamente en los pacientes con hemorragia; y Galovic et al. [29] afirmaron que los pacientes que sufrieron una convulsión temprana poseen mayor predisposición para generar actividad epileptiforme, lo que implica que su umbral para la convulsión es menor, por lo que este si es un factor que se toma en cuenta.

Se propuso la infección como un predictor de EPI, pero no se realizó un subanálisis al respecto. En los estudios que presentaron sus resultados con OR solo hay dos: el de Krakow et

al. [33] y el de Zöllner et al. [40]; mientras tanto, en los estudios que presentaron HR hay tres: el de Chi et al. [28], el de Galovic et al. [29] y el de Roivainen et al. [34]. Para Krakow et al. [33] se trata de un predictor potente, pero conlleva muchas variables de confusión en su análisis, pues se deben evaluar también el uso de antibióticos o las alteraciones metabólicas relacionadas con la infección.

Por último, Chi et al. [28] evidenciaron que las infecciones no neurológicas como la neumonía aumentan el riesgo de EPI, pero se da una correlación entre la estancia hospitalaria prolongada y la infección. Por eso consideraron que en muchas ocasiones las condiciones del paciente exigen protección de la vía aérea, tamizaje de disfagia y medidas antibióticas para prevenir condiciones como la neumonía por aspiración, lo cual reduce el umbral de convulsiones y aumenta la probabilidad de observar una EPI. En consecuencia, se realizó un análisis por separado donde se excluyeron las variables y se observó si había diferencia en la potencia predictora del modelo. Además, se consideró que, al no haber alteraciones significativas y al estar ambas variables juntas, el modelo se desempeñó mejor, por lo que estas se mantuvieron dentro del puntaje predictivo.

5. Conclusiones

La hemorragia es uno de los mayores factores de riesgo, sin embargo, en lo que respecta al tamaño de los hematomas, no existe un consenso claro sobre la forma acertada de medición de sus dimensiones. Factores como la convulsión temprana y la infección aguda no neurológica parecen ser relevantes, pero no han sido evaluados en esta revisión por falta de datos; además, hay muchos elementos relacionados con estas condiciones que podrían fungir como factores de confusión. Esta investigación identificó biomarcadores que amplificaban la potencia de variables clínicas, pero que no fueron evaluados en otros estudios, por lo que se necesita más información.

Adicionalmente, pocos estudios intentaron crear una escala predictora que fuera aplicable al ictus hemorrágico y al ictus isquémico, pero se considera que, dada la heterogeneidad observada, las escalas se deben categorizar en función de la etiología. En lo que concierne a los puntajes SeLECT y CAVE, estos demostraron una buena capacidad de predicción con bajo riesgo de sesgo, por lo que se sugieren para la estratificación de pacientes con alto riesgo, aunque se reconoce que estos requieren una mayor validación en otro tipo de poblaciones para una implementación clínica amplia.

6. Limitaciones

Varias limitaciones fueron identificadas, la limitación primaria de este estudio fue la significativa heterogeneidad observada entre los estudios incluidos, lo que redujo la generación de estimados acumulados del metanálisis. a pesar de haber usado una estrategia de búsqueda comprehensiva es posible que hayamos obviado estudios relevantes. Adicionalmente dado que todos los estudios incluidos fueron observacionales la calidad de evidencia presentada implica otra limitación. Pocos de los estudios que presentaron un puntaje predictivo presentaron valores de sensibilidad y especificidad de dichas herramientas, por ende, los datos que conciernen a este aspecto no pudieron ser analizados en este estudio.

- ## Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

- Pubmed

("ischemic stroke"[tiab]) OR ("brainstem ischemia"[tiab]) OR ("carotid circulation ischemia"[tiab]) OR (acute stroke[MeSH Terms]) OR (brainstem stroke[MeSH Terms]) OR (cerebral stroke[MeSH Terms]))) AND ("seizures"[tiab] OR "epilepsy"[tiab] OR "Brain Ischemia/complications"[Mesh] OR "Cerebral Hemorrhage/complications"[Mesh] OR "Cerebral Infarction/complications"[Mesh] OR "Seizures/etiology"[Mesh]) AND ("predictive value of tests"[MeSH Terms] OR propensity score[MeSH Terms] OR "Biomarkers"[Mesh] OR "prognostic model"[tiab] AND "prognostic model"[tiab]).

- Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("ischemic stroke") AND TITLE-ABS-KEY ("hemorrhagic stroke") AND TITLE-ABS-KEY ("prognostic model") OR TITLE-ABS-KEY ("risk score") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("pediatric population"))

- **Referencias bibliográficas**

1. Ropper, A.H.; Klein, J.P.; Samuels, M.A.; & Prasad, S. (Eds.). *Adams y Victor. Principios de neurología* (Eleventh edition). **2019**, 772-779, McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s.

2. Aminoff, M.J, & Josephson, S.A. (Eds.). *Aminoff's neurology and general medicine* (Sixth edition), 2021; 103,108,109,1024,1033,1038.; Academic Press.

3. Sacco, R.L.; Kasner, S.E.; Broderick, J.P.; Caplan, L.R.; Connors, J.J.; Culebras, A., Elkind.; M.; et al.; An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **2013**, *44*(7), 2064-2089. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.

4. Tanaka, T., & Ihara, M. Post-stroke epilepsy. *Neurochemistry International*, **2017** *107*, 219-228. doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.002.

5. Elkind, M.S.V.; (Wing, E.J.; & Schiffman, F.J. Eds.); *Cecil essentials of medicine*, (10th ed), **2022**, 1064-1067. Elsevier.

6. Institute for Health Metrics and Evaluation *GBD Compare*. **2019**. http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare.

7. Toro-Pérez, J.E., Villafuerte, M.V., & Burneo, J.G. Epilepsia post ictus. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, **2013**. *75*(2), 58-65. doi:10.20453/rnp.v75i2.1310.

8. Holtkamp, M.; Beghi, E.; Benninger, F.; Kälviäinen, R.; Rocamora, R.; Christensen, H.; European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*, 2017, *2*(2), 103-115. doi: 10.1177/2396987317705536.

9. Fisher, R.S.; Acevedo, C.; Arzimanoglou, A.; Bogacz, A.; Cross, J.H.; Elger, C.E.; Engel, J.; Forsgren, L.; French, J.A.; Glynn, M.; Hesdorffer, D.C.; Lee, B.I.; et al; ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, **2014**, *55*(4), 475-482. doi: 10.1111/epi.12550.

10. Burn, J.; Dennis, M.; Bamford, J.; Sandercock, P.; Wade, D.; & Warlow, C; Epileptic seizures after a first stroke: The Oxfordshire community stroke project. *BMJ*, **1997**, *315*(7122), 1582-1587. doi:10.1136/bmj.315.7122.1582.

11. Pitkänen, A.; & Engel, J. Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. *Neurotherapeutics*, **2014**, *11*(2), 231-241. doi:10.1007/s13311-014-0257-2.

12. Goldman, L.; & Schafer, A. I. (Eds.). *Goldman-Cecil Medicine* (26th ed). **2020.**; 2396, 2397, 2406; Elsevier.

13. Wang, J.Z.; Vyas, M.V.; Saposnik, G.; & Burneo, J. G. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*, **2017**, *89*(12), 1220-1228. doi: 10.1212/WNL.0000000000004407.

14. Castro-Apolo, R.; Huang, J.F.; Vinan Vega, M.; & Tatum, W.O. Outcome and predictive factors in post-stroke seizures: A retrospective case-control study. *Seizure*, **2018**, *62*, 11-16. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.007.

15. Kumar, V.; Aster, J.; & Abbas, A.K. *Robbins. Patología Humana* (10th ed). **2018**, 851-854, Elsevier.

16. Xie, W.J.; Dong, M.; Liu, Q.; & Meng, H.M. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: Changes in neurotransmitter levels. *Translational Neuroscience*, **2016**, *7*(1), 1-5. doi: 10.1515/tnsci-2016-0001.

17. Kwon, S.Y.; Obeidat, A.Z.; Sekar, P.; Moomaw, C.J.; Osborne, J.; Testai, F.D.; Koch, S.; Lowe, M.R.; et al. Risk factors for seizures after intracerebral hemorrhage: Ethnic/Racial

Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **2020**, *192*, 105731. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105731.

18. Tröscher, A.R.; Gruber, J.; Wagner, J.N.; Böhm, V.; Wahl, A.S.; & Von Oertzen, T.J. Inflammation Mediated Epileptogenesis as Possible Mechanism Underlying Ischemic Post-stroke Epilepsy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **2021**, *13*, 781174. doi: 10.3389/fnagi.2021.781174.

19. Mula, M.; & Sander, J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: A wider approach. *BJPsych Open*, **2016**, *2*(4), 270-274. doi:10.1192/bjpo.bp.115.002345.

20. Ferlazzo, E.; Gasparini, S.; Beghi, E.; Sueri, C.; Russo, E.; Leo, A.; Labate, A.; Gambardella, A.; Belcastro, V.; et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia*, **2016**, *57*(8), 1205-1214. doi:10.1111/epi.13448.

21. Lekoubou, A.; Debroy, K.; Kwegyir-Aggrey, A.; Bonilha, L.; Kengne, A.P.; & Chinchilli, V.M. Risk models to predict late-onset seizures after stroke: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*, **2021**, *121*, 108003. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108003.

22. Wiśniewski, A.; & Jatužis, D. Multifactorial Predictors of Late Epileptic Seizures Related to Stroke: Evaluation of the Current Possibilities of Stratification Based on Existing Prognostic Models - A Comprehensive Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2021**, *18*(3), 1079. doi:10.3390/ijerph18031079.

23. Wells, G., Shea, B.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P.; & O'Connel, D. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa Hospital Research Institute. **2000**. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

24. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*, **2010,** *25*(9), 603-605. doi:10.1007/s10654-010-9491-z.

25. Wolff, R.F.; Moons, K.G.M.; Riley, R.D.; Whiting, P. F.; Westwood, M.; Collins, G.S.; Reitsma, J.B.; et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Annals of Internal Medicine*, **2019**, *170*(1), 51. doi:10.7326/M18-1376.

26. Abraira, L.; Santamarina, E.; Cazorla, S.; Bustamante, A.; Quintana, M.; Toledo, M.; Fonseca, E.; Grau-López, L.; et al. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia*, **2020**, *61*(10), 2244-2253. doi:10.1111/epi.16648.

27. Chen, Z.; Churilov, L.; Koome, M.; Chen, Z.; Naylor, J.; Kwan, P.; & Yan, B. Post-Stroke Seizures Is Associated with Low Alberta Stroke Program Early CT Score. *Cerebrovascular Diseases*, **2017**, *43*(5-6), 259-265. doi:10.1159/000458449.

28. Chi, N.F.; Kuan, Y.C.; Huang, Y.H.; Chan, L.; Hu, C.J.; Liu, H.Y.; Chiou, H.Y.; & Chien, L.N. Development and validation of risk score to estimate 1-year late poststroke epilepsy risk in ischemic stroke patients. *Clinical Epidemiology*, **2018**, *10*, 1001-1011. doi:10.2147/CLEP.S168169.

29. Galovic, M.; Döhler, N.; Erdélyi Canavese, B.; Felbecker, A.; Siebel, P.; Conrad, J.; Evers, S.; Serafini, A.; et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): A multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet Neurology*, **2018**, *17*(2), 143-152. doi:10.1016/S1474-4422(17)30404-0.

30. Graham, N. S. N.; Crichton, S.; Koutroumanidis, M.; Wolfe, C. D. A.; & Rudd, A. G. Incidence and Associations of Poststroke Epilepsy: The Prospective South London Stroke Register. *Stroke*, **2013**, *44*(3), 605-611. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000220.

31. Haapaniemi, E.; Strbian, D.; Rossi, C.; Putaala, J.; Sipi, T.; Mustanoja, S.; Sairanen, T.; Roivainen, R.; et al. The CAVE Score for Predicting Late Seizures after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **2014**, *45*(7), 1971-1976. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004686.

32. Kim, H. J.; Park, K. D.; Choi, K. G.; & Lee, H. W. Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure. *BMC Neurology*, **2016**, *16*(1), 212. doi: 10.1186/s12883-016-0729-6.

33. Krakow, K.; Sitzer, M.; Rosenow, F.; Steinmetz, H.; Foerch, C. Predictors of Acute Poststroke Seizures. *Cerebrovascular Diseases*, **2010**, *30*(6), 584-589. doi:10.1159/000319777.

34. Roivainen, R.; Haapaniemi, E.; Putaala, J.; Kaste, M.; & Tatlisumak, T. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: Risk factors. *European Journal of Neurology*, **2013**, *20*(9), 1247-1255. doi:10.1111/ene.12157.

35. Serafini, A.; Gigli, G. L.; Gregoraci, G.; Janes, F.; Cancelli, I.; Novello, S.; & Valente, M. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, **2015**, *45*(1), 50-58. doi:10.1159/000382078.

36. Strzelczyk, A.; Haag, A.; Raupach, H.; Herrendorf, G.; Hamer, H. M.; & Rosenow, F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *Journal of Neurology*, **2010**, *257*(8), 1322-1326. doi:10.1007/s00415-010-5520-9.

37. Tanaka, T.; Yamagami, H.; Ihara, M.; Motoyama, R.; Fukuma, K.; Miyagi, T.; Nishimura, K.; Toyoda, K.; & Nagatsuka, K. Seizure Outcomes and Predictors of Recurrent Post-Stroke Seizure: A Retrospective Observational Cohort Study. *PLOS ONE*, **2015**, *10*(8), e0136200. doi:10.1371/journal.pone.0136200.

38. Wang, G.; Jia, H.; Chen, C.; Lang, S.; Liu, X.; Xia, C.; Sun, Y.; & Zhang, J. Analysis of Risk Factors for First Seizure after Stroke in Chinese Patients. *BioMed Research International*, **2013**, *2013*, 1-9. doi:10.1155/2013/702871.

39. Yamada, S.; Nakagawa, I.; Tamura, K.; Nishimura, F.; Motoyama, Y.; Park, Y. S.; & Nakase, H. Investigation of poststroke epilepsy (INPOSE) study: A multicenter prospective study for prediction of poststroke epilepsy. *Journal of Neurology*, **2020**, *267*(11), 3274-3281. doi:10.1007/s00415-020-09982-2.

40. Zöllner, J. P.; Misselwitz, B.; Kaps, M.; Stein, M.; Konczalla, J.; Roth, C.; Krakow, K.; Steinmetz, H.; Rosenow, F.; & Strzelczyk, A. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: A population-based study involving 135,117 cases. *Scientific Reports*, **2020**, *10*(1), 3779. doi:10.1038/s41598-020-60628-9.