

Alejandro Vilorio Alebesque

Ritmo circadiano de la presión
arterial en pacientes con epilepsia
del lóbulo temporal mesial

Director/es

Mauri Llerda, José Ángel
Santos Lasaosa, Sonia

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO
TEMPORAL MESIAL

Autor

Alejandro Vilorio Alebesque

Director/es

Mauri Llerda, José Ángel
Santos Lasaosa, Sonia

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024

Tesis Doctoral

Ritmo circadiano de la presión arterial en
pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial
farmacorresistente

Autor

Alejandro Vilorio Alebesque

Director/es

Sonia Santos Lasaosa

José Ángel Mauri Llerda

Facultad de Medicina

2023

Dr. José Ángel Mauri Llerda, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Dra. Sonia Santos Lasaosa, DOCTORA EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, PROFESORA CONTRATADA DOCTORA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Hacemos constar:

Que D. Alejandro Vilorio Alebesque, Licenciado en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado “RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL FARMACORRESISTENTE” para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a nuestro criterio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para tal fin.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Zaragoza a 11 de septiembre de 2023.

Fdo. Dr. José Ángel Mauri Llerda

Fdo. Dra. Sonia Santos Lasaosa

De acuerdo con la normativa vigente, parte de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido publicados en forma de artículo Original en una revista indexada y sometida a revisión por pares:

- ✓ Vilorio-Alebesque A, Bellosta-Diago E, Navarro-Pérez MP, Santos Lasaosa S, Mauri-Llerda JA. Circadian rhythm of blood pressure in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2023; 108: 43-8. (Anexo 1).

La realización del presente trabajo ha sido apoyada por la Sociedad Española de Neurología a través de la II Beca de Investigación del Grupo de Estudio de Epilepsia

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no podría haber sido llevado a cabo sin la ayuda de personas que, por diferentes motivos, han estado presentes antes o durante su gestación y realización.

A mis tutores de tesis. A Sonia Santos por haber creído que, además de neurólogo, podía conseguir despertar algo de investigador en mí; lo lograste. A José Ángel Mauri porque de su mano empecé a conocer y a dar mis primeros pasos en el mundo de la epilepsia

A los miembros del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Lozano Blesa, porque los inicios de alguien en un camino siempre marcan, de alguna forma, a dónde se llega.

A todos los miembros de la Unidad de Epilepsia del Hospital del Mar, por la forma en que me han acogido siempre que he ido, por todo el conocimiento aportado, y por haberme terminado de infectar con el virus de la epileptología.

Al Servicio de Neurología del Hospital Miguel Servet por permitirme, a pesar de las dificultades derivadas de la ubicación castrense, continuar colaborando en el mundo de la epilepsia.

A mis compañeras de la Consulta de Neurología del Hospital General de la Defensa, por hacer mi día a día mucho más sencillo.

A todas las personas que, en algún momento, colocaron o retiraron alguna MAPA, solicitaron una analítica o realizaron un doppler.

A mi familia, en especial a mis padres, porque sin su influencia, educación, e inspiración no habría llegado a escribir estas líneas.

A Elena, por todo. Porque sin sus ideas esta tesis no existiría. Porque creyó, y aún cree, que puedo hacer cosas mucho más grandes de las que hago, pero que no conseguiría sin ella.

A Howard Shore, Hans Zimmer y Ennio Morricone, por la banda sonora de la redacción de esta tesis.

A todos, gracias.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. LA EPILEPSIA.....	16
1.2. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.....	18
1.2.1. La epilepsia del lóbulo temporal mesial.....	19
1.2.2. Red epiléptica en la ELTm.....	19
1.2.3. Etiología.....	20
1.2.4. Clínica.....	21
1.2.5. Diagnóstico.....	23
1.2.6. Tratamiento y pronóstico.....	25
1.3. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	27
1.3.1. La red neuronal autonómica central.....	28
1.3.2. El hipotálamo y los ritmos circadianos.....	29
1.3.3. La regulación autonómica de la presión arterial.....	31
1.3.4. El ritmo circadiano de la presión arterial.....	32
1.4. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL Y EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO..	36
1.4.1. Manifestaciones autonómicas ictales en la ELTm.....	36
1.4.2. Manifestaciones autonómicas interictales en la ELTm.....	37
1.4.3. Los ritmos circadianos y la ELTm.....	38
1.4.4. La presión arterial y la ELTm.....	39
1.5. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL Y EL SUEÑO.....	41
1.6. EPILEPSIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	45
2. JUSTIFICACIÓN.....	48
3. HIPÓTESIS.....	51
4. OBJETIVOS.....	54
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
5.1. DISEÑO.....	59
5.2. GRUPOS DE ESTUDIO.....	59
5.2.1. Primer grupo de estudio (“grupo casos”).....	59
5.2.2. Segundo grupo de estudio (“grupo control”).....	59

5.2.3.	Criterios de exclusión para ambos grupos	60
5.2.4.	Criterios de exclusión para el grupo caso.....	60
5.3.	VARIABLES A ANALIZAR.....	61
5.3.1.	Variables demográficas y clínicas.....	61
5.3.2.	Variable principal de estudio: patrón dipping o non-dipping	61
5.3.3.	Variables secundarias: parámetros analíticos.....	63
5.3.4.	Variables secundarias: grosor íntima-media carotídeo	63
5.3.5.	Variables secundarias: cuestionario de calidad de sueño.....	65
5.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
5.5.	ASPECTOS ÉTICOS.....	67
6.	RESULTADOS	69
6.1.	DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	70
6.2.	VARIABLE PRINCIPAL: ANÁLISIS DEL PATRÓN DIPPING/NON DIPPING.....	71
6.3.	ANÁLISIS DE VARIABLES DE PA Y FC	73
6.4.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DE RIESGO VASCULAR	74
6.5.	ANÁLISIS DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO.....	78
6.6.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE CALIDAD DE SUEÑO	79
6.7.	ANÁLISIS DEL GRUPO DE PACIENTES CON EPILEPSIA.....	82
7.	DISCUSIÓN.....	88
7.1.	RITMO CIRCADIANO Y ALTERACIÓN AUTONÓMICA	90
7.2.	RIESGO VASCULAR: PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	93
7.3.	RIESGO VASCULAR: GIMC.....	94
7.4.	ALTERACIONES DEL SUEÑO	96
7.5.	GRUPO DE PACIENTES CON EPILEPSIA	98
7.6.	LIMITACIONES	100
8.	CONCLUSIONES	105
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	108
10.	ANEXOS	131

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Datos demográficos de los grupos de estudio	70
Tabla 2: Datos del estudio de MAPA.....	73
Tabla 3: Marcadores analíticos de riesgo vascular	75
Tabla 4: Marcadores analíticos de riesgo vascular según el patrón de PA.....	76
Tabla 5: Correlación de marcadores de riesgo vascular con el descenso de PASn	77
Tabla 6: Relación del GIMC con el patrón de PA	79
Tabla 7: Resultados del PSQI.....	80
Tabla 8: Resultados de los componentes del PSQI	80
Tabla 9: Relación del PSQI con el patrón de PA.....	81
Tabla 10: Relación de los componentes del PSQI con el patrón de PA	82
Tabla 11: Características clínicas del grupo de PcE.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Marco para la clasificación de las epilepsias.	17
Figura 2: Esquema de las principales áreas de la RNAC.....	29
Figura 3: Control autonómico de la PA.	35
Figura 4: Modelo de MAPA utilizado: ABPM-05, Meditech Inc.	63
Figura 5: Ultrasonografía carotídea en corte longitudinal.....	64
Figura 6: Frecuencia de patrón non-dipping en los grupos de estudio	72
Figura 7: Porcentaje de descenso de PAs nocturna en los grupos de estudio	72
Figura 8: Correlación entre la disminución de PAs nocturna y TG en el grupo control	77
Figura 9: Distribución en percentiles del GIMC en cada grupo de estudio.....	78
Figura 10: Lesiones estructurales según el patrón de PA	84
Figura 11: Frecuencia de CE según el patrón de PA.....	84
Figura 12: MAC empleados en cada grupo	85

ABREVIATURAS

AOS	Apnea obstructiva del sueño
BRV	Brivaracetam
CBZ	Carbamazepina
CE	Crisis epilépticas
CLB	Clobazam
CT-T	Colesterol total
CZP	Clonazepam
DEI	Descargas epileptiformes interictales
DT	Desviación típica
EEG	Electroencefalograma
EH	Esclerosis hipocampal
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
ELTm	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
ESL	Acetato de eslicarbazepina
FBM	Felbamato
FC	Frecuencia cardíaca
GBP	Gabapentina
GIMC	Grosor íntima-media carotídeo
HDL-c	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
ILAE	International League Against Epilepsy
LCM	Lacosamida

LDL-c	Lipoproteína de baja densidad
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
MAC	Medicamento anticrisis
MAPA	Medición ambulatoria de presión arterial
NA	Núcleo ambiguo
NDV	Núcleo dorsal del vago
NSQ	Núcleo supraquiasmático
NTS	Núcleo del tracto solitario
OXC	Oxcarbazepina
PA	Presión arterial
PAd	Presión arterial diastólica
PAm	Presión arterial media
PAs	Presión arterial sistólica
PB	Fenobarbital
PcE	Pacientes con epilepsia
PCR	Proteína C reactiva
PER	Perampanel
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGB	Pregabalina
PRM	Primidona
PSQI	Índice de calidad de sueño de Pittsburgh
RC	Ritmo circadiano

RIQ	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia magnética nuclear
RNAC	Red neuronal autónoma central
SB	Sensibilidad del barorreflejo
SEEG	Estereoelectroencefalografía
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SUDEP	Muerte súbita en epilepsia
TPM	Topiramato
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VPA	Ácido valproico
ZNS	Zonisamida

“El mundo ha cambiado. Lo siento en el agua.

Lo siento en la tierra. Lo huelo en el aire.”

Fran Walsh, Philippa Boyens, Peter Jackson.

La Comunidad del Anillo.

1. Introducción

1.1. LA EPILEPSIA

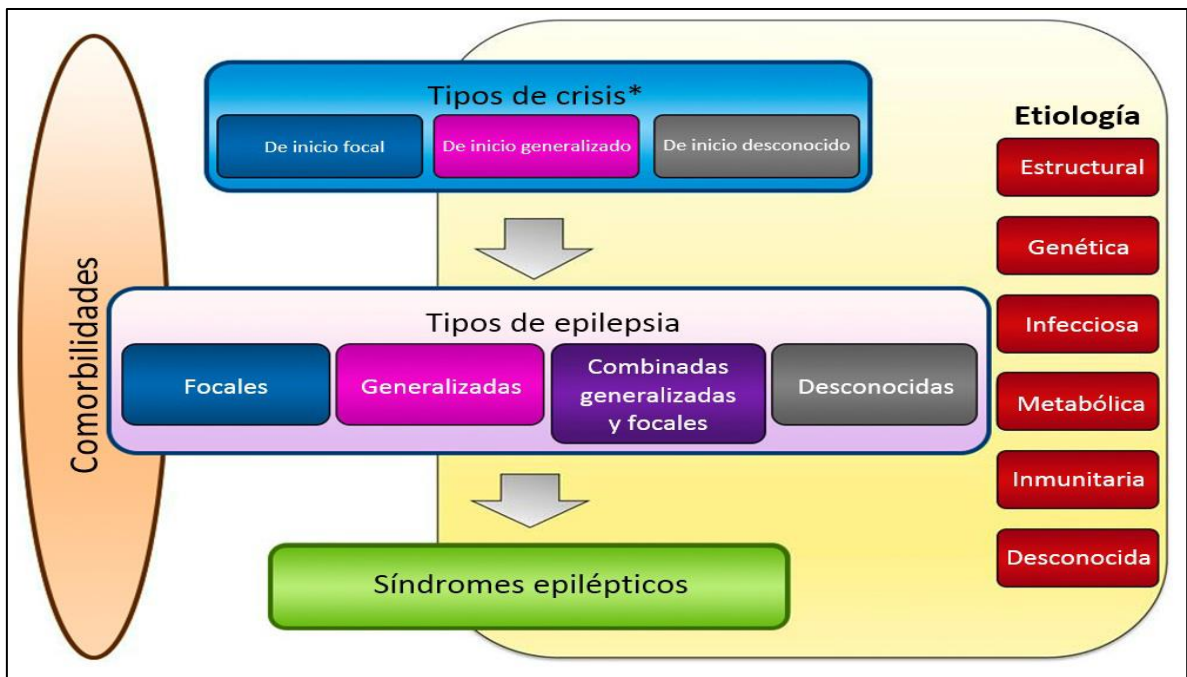
La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por la predisposición mantenida a la aparición de CE, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que conlleva. La CE se define como la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro (Fisher *et al.*, 2005). Según su definición práctica, el diagnóstico de epilepsia precisa al menos de la presencia de dos CE no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación, de una CE no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas CE durante los 10 años siguientes de al menos el 60%, o del diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher *et al.*, 2014). Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 50 millones de personas en el mundo sufren epilepsia, con una incidencia anual de 5 millones de nuevos casos; supone el 0,5% del total de la carga mundial de morbilidad (WHO, 2023). En España, el estudio EPIBERIA mostró una prevalencia global de epilepsia de 14,87 casos por 1000 personas mayores de 18 años, de los cuales 5,79 casos por 1000 tenían una epilepsia activa (Serrano-Castro *et al.*, 2015).

Dentro del marco de las últimas clasificaciones de las CE y epilepsias propuestas por la ILAE, las epilepsias se dividen en generalizadas, focales, combinadas generalizadas y focales, y desconocidas. Dependiendo de su etiología se catalogan en estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida (Scheffer *et al.*, 2017) (Figura 1). En las epilepsias generalizadas las CE se originan en algún punto de redes neuronales distribuidas bilateralmente y que las involucra rápidamente, mientras que en las epilepsias focales las CE se originan en redes limitadas a un

hemisferio, muy localizadas o distribuidas más ampliamente, y con patrones de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral (Berg *et al.*, 2010).

Por otra parte, un concepto de gran utilidad tanto clínica como a nivel de investigación es el de farmacorresistencia o refractariedad. Se define a una epilepsia como farmacorresistente cuando no se ha conseguido la libertad de CE tras el ensayo de dos MAC bien tolerados y adecuados para el tipo de CE, en monoterapia secuencial o en combinación. La libertad de CE se define como tres veces el mayor intervalo de tiempo entre CE que haya existido previo a la intervención terapéutica que se evalúa, o 12 meses, el tiempo que sea mayor de los dos (Kwan *et al.*, 2010).

Figura 1: Marco para la clasificación de las epilepsias.



Reproducido de "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology", por IE Scheffer et al., *Epilepsia*, 58, p. 515. Todos los derechos reservados 2017 por International League Against Epilepsy. Reproducido con permiso del autor.

1.2. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

El lóbulo temporal es la región más epileptogénica del cerebro humano, y la ELT la epilepsia focal más común en el adulto (Tatum, 2012). La clasificación de las epilepsias de 1989 encuadraba la ELT dentro de las epilepsias relacionadas con una localización, o focales (ILAE Commission, 1989). La clasificación actual no utiliza la base anatómica para la división de las epilepsias focales, dado que la investigación moderna ha demostrado que la epilepsia es una enfermedad de redes neuronales y no únicamente un síntoma de anomalías cerebrales locales (Blumenfeld, 2014). Sin embargo, se continúa utilizando esta denominación, y en general la clasificación anatómica, dada su amplia implantación a nivel mundial.

Es difícil valorar la epidemiología de la ELT dados los pocos estudios existentes, la mayoría de ellos realizados en centros de referencia dando lugar a estimaciones sesgadas (Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012). El estudio comunitario realizado en Rochester, Minnesota, observó una incidencia de ELT de 10,4 casos por 100.000 habitantes entre 1945 y 1964, y de 6,5 entre 1935 y 1944; la prevalencia calculada de ELT en 1960 fue de 1,7 por cada 1000 personas (Hauser & Kurland, 1975). Otro importante trabajo, realizado sobre una muestra de pacientes con epilepsia atendidos en un centro de referencia, observó que el 24% de los pacientes tenían ELT (Semah *et al.*, 1998). Este porcentaje aumenta hasta una horquilla entre el 53% y el 76% en series de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia (Rougier *et al.*, 1992; Guldvog *et al.*, 1994; Daniel & Chandy, 1999).

La clasificación de 1989 divide la ELT en dos áreas dependiendo de la región de inicio de crisis: amígdalo-hipocampal o mesial y lateral, también llamada neocortical.

1.2.1. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La ELTm es el tipo más común de ELT y, como su nombre indica, afecta principalmente a estructuras temporales mediales. Es probablemente una de las epilepsias electroclínicamente más estudiadas y conocidas, asociándose frecuentemente con la afectación estructural del hipocampo en forma de EH (Tatum, 2012). Sin embargo, como se ha comentado previamente, la ELTm es una enfermedad de red epiléptica y no únicamente el resultado de la afectación de una estructura única.

1.2.2. RED EPILÉPTICA EN LA ELTm

El hipocampo no es la única zona de inicio ictal en la ELTm. De hecho, se ha evidenciado, por medio de estudios neurofisiológicos con electrodos profundos mediante SEEG, que distintas estructuras como la corteza entorrinal, la amígdala, el hipocampo posterior o la cara interna del polo temporal pueden presentarse como zona de inicio ictal, con un reclutamiento rápido del resto de estructuras límbicas independientemente del origen de la descarga epiléptica, dando lugar al mismo resultado clínico (Bartolomei *et al.*, 2001; Bartolomei *et al.*, 2008). Por lo tanto, la zona de inicio ictal se encuentra distribuida por toda una red de estructuras fuertemente interconectadas, siendo más relevante la activación de esta red que el lugar concreto de inicio ictal. Parece que la duración de la epilepsia es importante para la extensión de la zona epileptógena, con un reclutamiento progresivo de estructuras de la red: la actividad epiléptica recurrente y mantenida a lo largo del tiempo en un área puede

inducir cambios neurobiológicos en otras estructuras de su circuito neuronal para provocar finalmente la extensión de la red epiléptica (Sutula, 2001; Bartolomei *et al.*, 2008).

Por otra parte, en estudios de neuroimagen funcional mediante PET con 18F-fluorodesoxiglucosa en pacientes con ELTm se ha objetivado la existencia de hipometabolismo en otras áreas más allá de la región temporal mesial afectada, tanto a nivel temporal (lateral, posterior, contralateral) como extratemporal (lóbulos frontal, parietal, occipital; giro cingulado, tálamo, ganglios basales) (Chassoux *et al.*, 2004; Takaya *et al.*, 2006; Aparicio *et al.*, 2016). Otros estudios han valorado las alteraciones de los tractos de sustancia blanca mediante imagen por tensor de difusión en pacientes con ELTm, evidenciando una afectación difusa y bilateral de la sustancia blanca (fórnix, cíngulo, cápsula externa, cuerpo calloso y conexiones frontales y posteriores) (Liu *et al.*, 2012; Aparicio *et al.*, 2016), y observando que existe una relación y superposición con el hipometabolismo del PET.

De igual forma, se ha estudiado la conectividad del lóbulo temporal mesial con otras áreas cerebrales en pacientes con ELTm mediante RMN funcional. Estos trabajos han observado alteraciones de conectividad con diferentes regiones (áreas del sistema límbico, lóbulos frontales, sistemas sensoriomotores) (Haneef *et al.*, 2014), lo que concuerda con las alteraciones difusas y bilaterales observadas en los estudios comentados previamente.

1.2.3. ETIOLOGÍA

La ELTm es en la mayoría de los casos esporádica, aunque hasta casi un quinto de pacientes sin lesión estructural presentan una etiología genética, la mayoría de las

veces con un patrón de herencia poligénico complejo (Crompton *et al.*, 2010). La ELTm familiar habitualmente inicia en la adolescencia o en edad adulta, presentando una historia familiar de sujetos con crisis focales temporales mesiales. La RMN cerebral suele ser normal o puede presentar EH, y el pronóstico es habitualmente favorable. A pesar del patrón de herencia complejo habitual, se han reportado familias con herencia mendeliana con variantes patogénicas en el gen *DEPDC5* (Riney *et al.*, 2022).

La EH es la base patológica más comúnmente encontrada en la ELTm, identificándose en el 36,4% de sujetos de una larga serie de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia (Blumcke *et al.*, 2017). Otras lesiones observadas asociadas a ELTm son tumores, malformaciones del desarrollo cortical (principalmente displasias corticales focales), malformaciones vasculares, lesiones postinfecciosas, lesiones vasculares (post-ictus), lesiones inflamatorias y encefalomalacias postraumáticas (Tassi *et al.*, 2009; Al Sufiani *et al.*, 2012). Otra etiología que está siendo cada vez más reconocida como responsable de epilepsias focales farmacorresistentes es la autoinmune, detectándose autoanticuerpos en pacientes con y sin antecedentes de encefalitis límbica (Steriade *et al.*, 2020).

1.2.4. CLÍNICA

El inicio de la ELTm suele ocurrir entre el final de la primera y la segunda década de la vida (Tatum, 2012). Es común el antecedente de crisis febriles en la infancia, presente en aproximadamente un tercio de los casos (Berg, 2008). La ELTm se caracteriza por la presentación de clínica ictal consistente en CE focales sin y con alteración de consciencia, con ciertas características semiológicas como principal dato orientativo para su diagnóstico, y clínica interictal no específica.

- CE en la ELTm: muchos pacientes sufren como primera sintomatología algún tipo de alteración sensorial durante la cual mantienen el nivel de consciencia (aura). Algunos de estos síntomas incluyen alteraciones viscerosensoriales (aura epigástrica ascendente), alucinaciones sensoriales olfatorias o gustativas, síntomas emocionales (p.ej. miedo, ira), o síntomas psíquicos (p.ej. despersonalización, *déjà vu*, *jamais vu*). Esta clínica inicial se sigue en muchas ocasiones de una alteración del nivel de conexión con el entorno, durante la cual el paciente puede desarrollar automatismos faciales, orales y manuales ipsilaterales, así como adoptar una postura distónica de la extremidad superior, que tiene un alto valor lateralizador del inicio de la CE en el lóbulo temporal contralateral. Otros ejemplos de signos lateralizadores que podemos encontrar son el lenguaje ictal (hemisferio no dominante), afasia postictal (hemisferio dominante), o el fenómeno postictal de frotarse la nariz con una mano (ipsilateral). En algunas ocasiones, la CE puede propagarse y evolucionar a una CE tónico-clónica bilateral. Al finalizar el episodio es frecuente la aparición de confusión postictal (Williamson *et al.*, 1998; Garcés Sánchez & Villanueva Haba, 2019). De especial interés para el presente trabajo es la posibilidad de aparición de síntomas autonómicos, como se verá más adelante.
- Clínica interictal: una de las comorbilidades comunes de la epilepsia, especialmente en la ELT, son los síntomas psiquiátricos (Verrotti *et al.*, 2014). Los trastornos observados más frecuentemente son la ansiedad y la depresión, aunque también se ha relacionado con trastornos psicóticos, somatomorfos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos

del espectro autista (Vinti *et al.*, 2021); de especial interés es la relación entre la presencia de clínica ansiosa y anímica interictal con CE de difícil control (Nogueira *et al.*, 2017). A nivel cognitivo, no solo se ha relacionado la ELTm con alteraciones en memoria dadas las implicaciones neurobiológicas del lóbulo temporal en este dominio cognitivo, también se han observado disfunción ejecutiva, alteraciones en el lenguaje y en la cognición social (Zhao *et al.*, 2014). Toda esta sintomatología neurocognitiva y psiquiátrica actualmente no se considera únicamente una comorbilidad, sino una sintomatología interictal que forma parte del propio cuadro clínico de la epilepsia, dada su relación con la fisiopatología de la ELTm y la disfunción de múltiples vías neuronales, no restringidas al lóbulo temporal, como se ha señalado anteriormente. De igual manera que a nivel ictal, a nivel crónico interictal también se han observado alteraciones autonómicas, que serán revisadas más adelante.

1.2.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELTm es eminentemente clínico mediante la observación y/o descripción en la anamnesis de episodios sugestivos de CE con semiología de origen temporal mesial. Este diagnóstico se apoya en algunas exploraciones complementarias básicas:

- EEG: el EEG interictal en la ELTm puede mostrar patrones no epileptiformes, como la actividad delta rítmica temporal intermitente, que aparece preferentemente durante la somnolencia y el sueño, principalmente en áreas temporales anteriores; también se ha descrito actividad delta intermitente sin

características rítmicas; probablemente ambas representen actividad epileptiforme registrada a distancia. La actividad epileptiforme intercrítica típica es la punta temporal anterior, aunque no es específica de la ELTm. Esta actividad puede ser unilateral, asociándose con una alta probabilidad con CE de inicio ipsilateral, o bilateral (25-35% de los casos); puede ser activada mediante la privación de sueño y se detecta con mayor frecuencia durante el sueño no-REM. Respecto al patrón ictal característico de la ELTm, el inicio se presenta frecuentemente con una atenuación de la actividad de fondo focal o más difusa; tras ello se puede observar una actividad rítmica theta a 5Hz o mayor en las derivaciones temporales, principalmente anterotemporales o esfenoidales; en otras ocasiones el patrón inicial puede consistir en una actividad delta rítmica (Kanner *et al.*, 2002).

- RMN cerebral: es la prueba de imagen principal para la valoración estructural de la ELTm, dada su alta sensibilidad (97%) y especificidad (83%) para la valoración de la EH (Berkovic *et al.*, 1995), además de su capacidad de detección de otras lesiones asociadas con la ELTm referidas en el apartado *Etiología*. Sin embargo, existe hasta un 17,5% de pacientes con ELTm en los que no se observan hallazgos en la neuroimagen estructural mediante RMN (Wiebe *et al.*, 2001).
- Otras exploraciones complementarias: los estudios de neuroimagen funcional como la PET, SPECT y SISCOM (sustracción de la SPECT ictal e interictal y registro con la imagen estructural de RMN) se emplean en pacientes con epilepsia refractaria en los que los estudios de neuroimagen estructural no son concluyentes y previamente a la realización de registros EEG invasivos

(Álvarez-Linera Prado *et al.*, 2019). Por otra parte, una analítica de sangre general debe formar parte del estudio inicial de todo PcE, así como estudios de autoinmunidad en sangre o LCR si se sospecha esta etiología. Por último, la evaluación neuropsicológica es necesaria en el diagnóstico y valoración global de todo PcE (Miró Lladó & González Giráldez, 2019).

1.2.6. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento farmacológico de las CE en la ELTm no difiere respecto a otras epilepsias focales, debiendo realizarse mediante MAC que actúan sobre diferentes dianas disminuyendo la hiperexcitabilidad neuronal y la hipersincronía de los circuitos cerebrales. Las guías de diferentes sociedades científicas nos ofrecen niveles de evidencia sobre cada MAC y su posicionamiento como primera línea en monoterapia o como tratamiento concomitante en epilepsias focales, así como sobre su eficacia y tolerabilidad (Glauser *et al.*, 2013; Toledo Argany *et al.*, 2019). Sin embargo, muchos pacientes con ELTm son refractarios al tratamiento farmacológico, observándose cifras modestas, entre un 5% y un 42%, de farmacosensibilidad en pacientes con ELTm con EH (Sánchez *et al.*, 2014). Se trata por lo tanto de una epilepsia de difícil control en la que muchos pacientes no consiguen la libertad de CE a pesar de una politerapia anticrisis adecuada, con la consiguiente disminución de calidad de vida. Por todo ello, son muchos los pacientes con ELTm que precisan una valoración prequirúrgica en Unidades Multidisciplinares de Epilepsia de cara a una eventual cirugía de la epilepsia.

La cirugía resectiva de la ELTm con EH es la cirugía de la epilepsia que más evidencia científica ha acumulado a lo largo de décadas, considerándose la opción de tratamiento más efectiva y segura y superior al tratamiento médico prolongado a largo

plazo (Wiebe *et al.*, 2001), consiguiendo hasta un 60-70% de pacientes con libertad de CE, aunque en seguimientos a largo plazo los resultados son más modestos (Engel, 1996; de Tisi *et al.*, 2011). En dichas unidades también se valoran casos complejos de ELTm con otras bases patológicas, o sin lesión en neuroimagen estructural. Entre las distintas opciones de tratamiento quirúrgico se encuentra la cirugía abierta (resección temporal anterior, amigdalohipocampectomía), radiocirugía estereotáctica, termoablación estereotáctica y finalmente dispositivos neuromoduladores como el estimulador del nervio vago, que tiene un papel de terapia adyuvante o paliativa en pacientes no candidatos a las otras técnicas resectivas o ablativas (Asadi-Pooya *et al.*, 2017).

Por otra parte, se ha enfatizado en el hecho de que los pacientes con ELTm sufren otros síntomas no ictales crónicos, que también deben ser valorados y tratados según proceda. Estos síntomas interictales están cada vez más presentes en la mente de neurólogos y epileptólogos, dando lugar a guías de manejo como la realizada por la ILAE para el tratamiento de la depresión en adultos con epilepsia (Mula *et al.*, 2022).

El pronóstico de la ELTm, por lo tanto, ha mejorado debido al progresivo mayor número de pacientes que se benefician de nuevos MAC con mejores perfiles de seguridad, pero principalmente en relación con el tratamiento quirúrgico, que proporciona a muchos pacientes una mejoría en su calidad de vida significativa y mantenida (Benevides *et al.*, 2021).

1.3. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El SNA es un importante componente del sistema nervioso cuya función consiste en mantener la homeostasis del organismo y efectuar respuestas adaptativas a cambios del medio interno y externo. Como su nombre indica, no se encuentra bajo control consciente, regula las funciones respiratoria, circulatoria, digestiva, reproductiva, el metabolismo, la secreción glandular, la temperatura, y coordina todas estas funciones para mantener la homeostasis (Navarro, 2002). El SNA está integrado por vías aferentes viscerales, centros de integración principalmente en el córtex cerebral y el hipotálamo, y vías eferentes viscerales simpáticas y parasimpáticas (Freire-Maia & Azevedo, 1990).

Las fibras de las aferencias sensoriales de las vísceras viajan por nervios viscerales o periféricos y tienen sus cuerpos neuronales en los ganglios espinales de las raíces dorsales, a través de las cuales llegan al asta dorsal medular; desde ahí, pueden conectarse para realizar circuitos reflejos paucisinápticos en la médula y troncoencéfalo que dan lugar a respuestas adaptativas viscerales (p. ej. las respuestas a la aferencia de barorreceptores), o circuitos complejos conectando con centros del troncoencéfalo y superiores donde se integra la información para elaborar respuestas que afectan a múltiples sistemas autonómicos, endocrinos y afectivos (p. ej. el comportamiento alimentario). Una vez integrada la información de forma más o menos compleja en los distintos núcleos centrales que forman la RNAC, se da una respuesta efectora mediante los sistemas simpático o parasimpático.

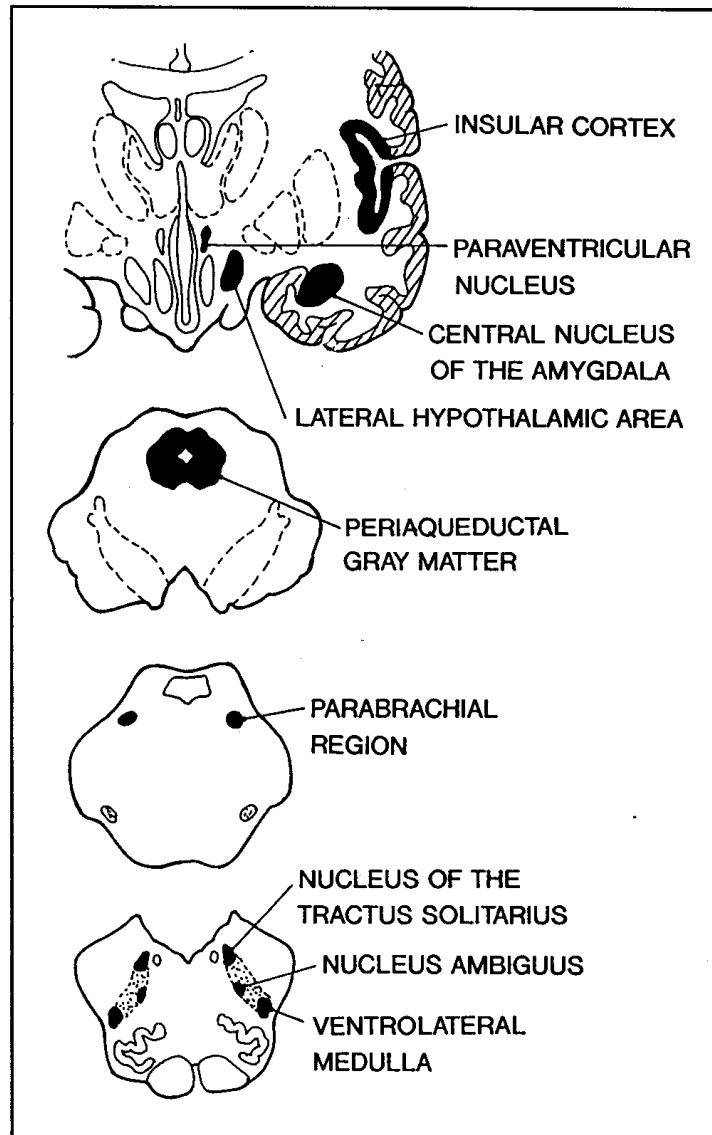
La mayoría de las estructuras viscerales, salvo excepciones, reciben una inervación doble del SNA, simpática y parasimpática; estas dos divisiones funcionan

integradamente en el control visceral y ejercen efectos opuestos sobre cada órgano. En general, la actividad simpática está dirigida a proteger la integridad del organismo como un todo, coloca al individuo en una situación de defensa global; por el contrario, el sistema parasimpático está relacionado con la conservación y el equilibrio, favoreciendo el correcto funcionamiento particular de diferentes órganos (Navarro, 2002). Por último, el tracto gastrointestinal, innervado igualmente por los sistemas simpático y parasimpático, tiene unas características especiales al poseer un plexo ganglionar propio, por lo que se considera un componente único del SNA llamado sistema nervioso entérico (Gibbons, 2019).

1.3.1. LA RED NEURONAL AUTONÓMICA CENTRAL

La RNAC comprende una serie de áreas interconectadas del telencéfalo, diencéfalo, troncoencéfalo y médula espinal que integran las aferencias autonómicas y controlan las eferencias simpática y parasimpática (Benarroch, 1993) (Figura 2). La médula espinal coordina las respuestas reflejas simpáticas segmentarias o parasimpáticas sacras, moduladas por centros superiores. Los centros bulboprotuberanciales (NTS, NDV, NA, núcleo parabraquial) están involucrados en el control de las funciones circulatoria, respiratoria, gastrointestinal y urinaria. Las áreas mesencefalopontinas (sustancia gris periacueductal) integran el control de la función autonómica con las respuestas conductuales al estrés fisiológico. Las áreas de control superior que comprenden el hipotálamo y los circuitos límbicos anteriores, que incluyen la ínsula, el córtex cingulado anterior y la amígdala, integran las sensaciones corporales con respuestas autonómicas y emocionales (Gibbons, 2019).

Figura 2: Esquema de las principales áreas de la RNAC



Reproducido de "The central autonomic network: functional organization, dysfunction and perspective", por EE Benarroch, Mayo Clinic Proceedings, 68, p. 989. Todos los derechos reservados 1993. Reproducido con permiso del autor.

1.3.2. EL HIPOTÁLAMO Y LOS RITMOS CIRCADIANOS

Los RC son ritmos periódicos de distintas funciones fisiológicas y metabólicas que tienen una duración aproximada de 24 horas, siendo el ejemplo más obvio el ritmo sueño-vigilia. Estos ritmos ajustan al cerebro y otros tejidos para realizar distintas

funciones apropiadas al día o la noche. Son el producto de la expresión de distintos genes programada dependiendo de fases diarias; por lo tanto, el SNC podría ser visto como una máquina con un funcionamiento cíclico de 24 horas (Hastings *et al.*, 2018). El marcapasos principal de estos ciclos circadianos es el NSQ, situado en la parte rostroventral del hipotálamo (Weaver, 1998). La posición anatómica del NSQ en relación con el quiasma óptico le proporciona una vía directa con la retina, el tracto retinohipotalámico, a través del cual la luz solar, y por lo tanto el ciclo día/noche, sincroniza su función de marcapasos circadiano (LeGates *et al.*, 2014). El NSQ proyecta vías a diferentes núcleos cerebrales, muchos de los cuales tienen marcapasos circadianos subordinados al reloj principal hipotalámico. Estas señales centrales sincronizan marcapasos moleculares de los tejidos periféricos que dirigen programas de expresión circadiana de genes que regulan ritmos fisiológicos, conductuales, autonómicos y neuroendocrinos, como por ejemplo el estado de alerta, la temperatura corporal o la PA (Hastings *et al.*, 2018).

A nivel celular, el mecanismo de control de los RC se realiza a través de un bucle de retroalimentación transcripcional/traslacional que involucra a un conjunto de genes llamados genes reloj. Al inicio del ciclo, dos factores de transcripción, *CLOCK* y *BMAL1*, forman el heterodímero *CLOCK/BMAL1* que regula la expresión de los genes reloj *PER* y *CRY*, cuyas proteínas forman heterodímeros que se transportan hasta el núcleo para interactuar con el complejo *CLOCK/BMAL1* disminuyendo su propia expresión a modo de retroalimentación negativa. Por lo tanto, los niveles de proteínas *PER* y *CRY* van disminuyendo y los complejos *PER-CRY* se van degradando, lo que permite al ciclo reiniciarse aproximadamente 24 horas después del inicio transcripcional previo. Otros genes reloj involucrados en el mantenimiento de este ciclo circadiano son *Rev-erb*

alpha y *Ror alpha*, cuya transcripción también está conducida por *CLOCK/BMAL1*, y participan en la regulación de la expresión de *BMAL1* (Lowrey & Takahashi, 2011).

1.3.3. LA REGULACIÓN AUTONÓMICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El mayor determinante del aporte de oxígeno y metabólico a los tejidos es la perfusión sanguínea. Dicha perfusión está asegurada por la PA. La PA se define como la presión ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias (Magder, 2014). La PA muestra un perfil pulsátil debido a las contracciones del ciclo cardíaco y a la elasticidad de las paredes arteriales: la presión máxima durante la contracción cardíaca se denomina PAs, y la presión mínima entre dos contracciones cardíacas PAd. Para asegurar el aporte energético y de oxígeno apropiado a cada situación, la PA sistémica se mantiene y fluctúa dentro de unos límites regulada por mecanismos que involucran al SNA (Guyenet, 2006).

El principal bucle regulador a corto plazo de la PA es el barorreflejo. Las terminaciones nerviosas viscerceptivas del SNA periférico que miden la PA y se sitúan en el arco aórtico y en el seno carotídeo se denominan barorreceptores. Cuando la PA cae, los barorreceptores transmiten dicha información al NTS, que lidera una desinhibición de las neuronas cardio-aceleradoras de la médula ventrolateral y una inhibición de las neuronas cardio-inhibidoras del NA y NDV, dando lugar a una respuesta de aumento de la FC, del volumen sistólico y de las resistencias periféricas, para aumentar de nuevo la PA; si se produce un aumento de la PA, ocurren la inhibición y desinhibición opuestas, produciendo finalmente una disminución de la PA (Benarroch, 2008).

Las conexiones autonómicas supratentoriales del NTS incluyen estructuras diencefálicas como núcleos talámicos e hipotálamo, y telencefálicas como el complejo amígdalo-hipocampal, el córtex insular, el giro cingulado anterior y el área prefrontal medial. Estos centros supratentoriales regulan los niveles apropiados de PA para los diferentes estados emocionales y tareas conductuales a través de las eferencias simpática y parasimpática. Para dicha regulación crónica de la PA, el NTS trabaja como un comparador e integrador entre la información de la visceroaferencia periférica de PA y la información emocional, cognitiva y conductual de los centros autonómicos superiores, para producir una respuesta simpática/parasimpática adecuada. El sistema simpático aumenta las resistencias periféricas totales, el volumen sistólico y la FC; el sistema parasimpático, por el contrario, disminuye la contractilidad cardíaca y la FC. La Figura 3 muestra un esquema simplificado del control autonómico de la PA (Nass *et al.*, 2019).

1.3.4. EL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Dentro de su regulación autonómica, la PA también sigue un RC regulado por el NSQ hipotalámico. La PA típicamente disminuye durante la noche aproximadamente un 10-20% respecto a sus valores diurnos; va incrementándose gradualmente desde la madrugada hasta llegar a un pico a la hora del despertar; tras ello, durante el día la PA mantiene sus cifras, observándose otros dos picos 2-3 horas después del despertar y al inicio de la tarde (Smolensky *et al.*, 2017). Este perfil y variabilidad de PA se relaciona con la actividad simpática, que es mayor durante la vigilia y disminuye durante el sueño (Narkiewicz *et al.*, 2002). Sin embargo, hay otros elementos que contribuyen a

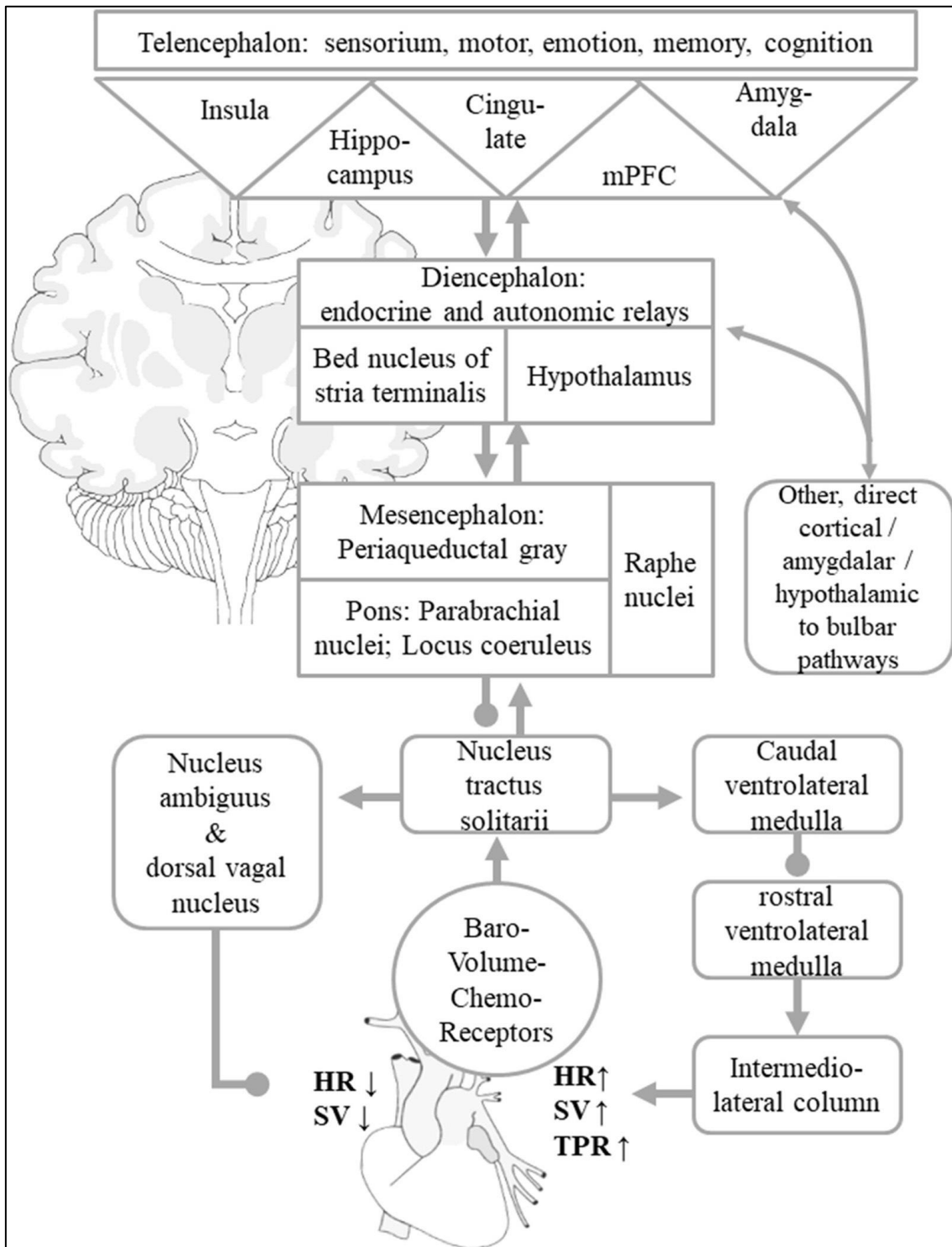
esta ritmicidad, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, o mediadores liberados a nivel endotelial, que influyen sobre el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas, y por lo tanto finalmente sobre la PA (Smolensky *et al.*, 2017). En resumen, el reloj principal hipotalámico mantiene un control del RC de la PA mediante diferentes mecanismos.

El RC de la PA se evalúa en investigación y en la práctica clínica mediante dispositivos de monitorización continua no invasiva de PA al menos durante 24 horas (Baschieri & Cortelli, 2019). Mediante esta monitorización podemos categorizar al sujeto en estudio en dos patrones principales: 1. Patrón dipping, que es el patrón circadiano normal, en el que la PAs nocturna desciende más de un 10% respecto a la diurna; y 2. Patrón non-dipping, en el que la PAs nocturna desciende menos de un 10% o no desciende respecto a la diurna (Cuspidi *et al.*, 2012).

Existen distintas razones por las que puede ocurrir una alteración del descenso normal de PA nocturna, y por lo tanto, un patrón non-dipping. Una podría ser la disminución de las horas de sueño profundo (Pedulla *et al.*, 1995), dado que las PA más bajas prevalecen en las primeras etapas de sueño, en las que predomina su estadio 4. Por otro lado, algunos datos indican que la regulación del tono autonómico se encuentra alterada en los sujetos con patrón non-dipping, existiendo la posibilidad de que la disminución normal de la actividad simpática que tiene lugar por la noche no ocurra; esta alteración se ha observado mediante diferentes índices o parámetros que valoran patrones circadianos del SNA: a través del análisis espectral de la VFC (Kohara *et al.*, 1995), con la observación de una atenuación de la caída nocturna de las tasas de excreción de norepinefrina (Sherwood *et al.*, 2002), o mediante el registro de la actividad nerviosa simpática muscular (Narkiewicz *et al.*, 2002).

La importancia del mantenimiento del RC normal de PA radica en que el patrón alterado o non-dipping, cuyos sujetos por definición están expuestos a una carga de PA más alta durante las 24 horas del día, se ha relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular, con mayor lesión de órganos diana y una evolución clínica más adversa: se ha observado una mayor incidencia de aumento del índice íntima-media arterial y de placas de ateroma, de hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, microalbuminuria y de lagunas isquémicas en neuroimagen cerebral (Mayet *et al.*, 1995; Berrut *et al.*, 1996; Kario *et al.*, 1996; Salvetti *et al.*, 2001; Larochelle, 2002).

Figura 3: Control autonómico de la PA.



HR: frecuencia cardíaca. SV: volumen sistólico. TPR: resistencia periférica total. Reproducido de "Blood pressure in seizures and epilepsy" por Nass RD et al., 2019. CC-BY.

1.4. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL Y EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Como hemos visto en la sección previa, áreas que forman parte de la RNAC también están involucradas en la red epiléptica de la ELTm (principalmente la amígdala e hipocampo). Por lo tanto, es esperable que la actividad epiléptica patológica pueda afectar a la función autonómica de dichas estructuras. Se han observado manifestaciones clínicas autonómicas en pacientes con ELTm, tanto a nivel ictal como interictal.

1.4.1. MANIFESTACIONES AUTONÓMICAS ICTALES EN LA ELTm

Los síntomas y signos autonómicos son manifestaciones frecuentes en las CE, siendo a veces la clínica predominante en las CE focales, lo que ha llevado a su reconocimiento como un tipo de CE focal de inicio no motor en la clasificación operacional de las CE de la ILAE (Fisher *et al.*, 2017). Estas manifestaciones autonómicas se producen por una activación directa de áreas de la RNAC por las descargas epilépticas (Baumgartner *et al.*, 2001). Los diferentes signos y síntomas que pueden detectarse son: cambios cardiovasculares, manifestaciones respiratorias, síntomas gastrointestinales, manifestaciones cutáneas, y manifestaciones genitourinarias y sexuales (Baumgartner *et al.* 2019). La ELTm es una de las epilepsias en las que más frecuentemente se han observado manifestaciones autonómicas en las distintas series y trabajos publicados. Se han descrito: 1. A nivel cardiovascular: taquicardia sinusal (Eggleston *et al.*, 2014), bradicardia, asistolia ictal, bloqueo auriculoventricular y fibrilación auricular; algunas de estas manifestaciones también se han observado a nivel postictal, sugiriendo un riesgo aumentado de SUDEP (van der

Lende *et al.*, 2016). 2. A nivel respiratorio: hiperventilación (Foldvary *et al.*, 1997), desaturación de oxígeno (Bateman *et al.*, 2008), apnea central (Lacuey *et al.*, 2018), fenómeno postictal de tocarse la nariz (Leutmezer *et al.*, 1998) (interpretado como una reacción a un aumento de las secreciones en la vía aérea superior), y tos postictal (Hoffmann *et al.*, 2009). 3. A nivel gastrointestinal: aura epigástrica, que representa el síntoma visceral más común en las epilepsias del adulto (Baumgartner *et al.*, 2001), náuseas y vómitos ictales (Devinsky *et al.*, 1995), fenómeno de escupir (Kellinghaus *et al.*, 2003), hipersalivación (Hoffmann *et al.*, 2009) y urgencia defecatoria (Koubeissi *et al.*, 2005). 4. A nivel cutáneo: piloerección (Rocamora *et al.*, 2014) y palidez (Cendes *et al.*, 1994). 5. A nivel genitourinario y sexual: auras orgásmicas (Janszky *et al.*, 2002), automatismos genitales (Dede *et al.*, 2018) y urgencia urinaria (Gurgenashvili *et al.*, 2011).

1.4.2. MANIFESTACIONES AUTONÓMICAS INTERICTALES EN LA ELTm.

La disfunción autonómica interictal en epilepsia se ha observado principalmente en pacientes con epilepsia crónica y farmacorresistente (Sivathamboo & Perucca, 2021). Los estudios de la actividad autonómica interictal se han centrado principalmente en medidas indirectas, incluyendo la VFC, la SB y la actividad electrodérmica. La VFC es una medida del control central cardíaco que describe la variación del intervalo de tiempo entre dos latidos del corazón adyacentes (Malliani *et al.*, 1991); la importancia de su estudio radica en que su trastorno se asocia con múltiples patologías cardiovasculares como la HTA, insuficiencia cardíaca y miocardiopatías (Tsuji *et al.*, 1994). Los PcE presentan alteraciones en los parámetros de VFC comparados con controles sanos, con una disminución de la VFC, siendo la ELT

una de las epilepsias en las que se observa un mayor trastorno (Sivathamboo & Perucca, 2021). La SB cuantifica la capacidad del barorreflejo de ejercer su control sobre la FC (Smyth *et al.*, 1969); de manera similar a la VFC, su alteración se ha asociado con patologías cardiovasculares como la HTA (Bristow *et al.*, 1969). En pacientes con ELT se ha observado una disminución de la SB interictal respecto a voluntarios sanos (Dütsch *et al.*, 2006).

1.4.3. LOS RITMOS CIRCADIANOS Y LA ELTm

La presencia de patrones circadianos en epilepsia, principalmente en la presentación temporal de las CE, es conocida desde hace siglos (Khan *et al.*, 2018). Las descargas epileptiformes interictales alcanzan su máxima expresión durante las horas de sueño independientemente de su zona de inicio; sin embargo, las CE ocurren con patrones circadianos diferentes que varían según la zona de inicio ictal. Por lo tanto, parece que el paso del estado interictal al ictal está modulado por factores circadianos y ultradianos cuyos efectos se relacionan con la localización de la red epiléptica o el tipo de epilepsia (Spencer *et al.*, 2016). En los pacientes con ELTm se observa un patrón bimodal de aparición de CE, con un primer pico al final de la tarde y un segundo por la mañana (Passarelli & Martins Castro, 2015); esta distribución particular sugiere una relación estrecha con los RC, independientemente del estado de sueño/vigilia (Khan *et al.*, 2018).

Esta relación entre el RC y la epilepsia se ha estudiado mediante modelos animales, en los que se ha observado que la expresión de diferentes receptores de neurotransmisores y de canales iónicos se encuentra bajo una regulación circadiana,

mostrándose la mayor variabilidad circadiana en el córtex y el hipocampo (Khan *et al.*, 2018). Los principales mecanismos de esta variación circadiana de la excitabilidad neuronal podrían involucrar a algunos de los genes-reloj como *BMAL1* y *CLOCK*, que, como hemos visto previamente, controlan los RC (Maganti & Jones, 2021).

Por otra parte, la relación entre la epilepsia y el RC es bidireccional, observándose una influencia de las CE en las oscilaciones circadianas de diferentes parámetros como la temperatura corporal (Quigg *et al.*, 1999), niveles hormonales (Yalín *et al.*, 2006) o la actividad locomotora (Wallace *et al.*, 2018). Los factores asociados con estos trastornos del RC en pacientes con epilepsia se han relacionado con las alteraciones en las oscilaciones de los genes-reloj referidos previamente (Maganti & Jones, 2021).

1.4.4. LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA ELTm

De igual forma que otras funciones supeditadas a control autonómico, la PA se ve afectada por las CE y la epilepsia. Ya en los años 50 del siglo XX, Van Buren realizó un estudio sobre los cambios de diferentes parámetros de función autonómica en el periodo ictal de CE focales sin evolución tónico-clónica bilateral de origen temporal, observando un aumento tanto de PAs como de PAd en más de la mitad de las observaciones (Van Buren. 1958). En el estudio de Hampel *et al.* en el que analizaron el comportamiento de la PA durante las CE focales, evidenciaron que en la mayoría de los casos la PA aumenta siguiendo un curso temporal similar a la FC, observándose un mayor incremento en CE con alteración de consciencia respecto a CE sin alteración de consciencia; en otros casos, sin embargo, la PA descendía conforme la FC aumentaba; más del 60% de las CE que estudiaron tenían un origen temporal (Hampel *et al.*, 2016).

Este mismo grupo identificó una alteración en la sensibilidad del barorreflejo en el periodo postictal de CE con evolución tónico-clónica bilateral, hecho que no se observó en CE focales sin evolución tónico-clónica (Hampel *et al.*, 2017). Otro trabajo que analizaba los cambios cardiovasculares periictales observó HTA ictal en el 26,3% de los eventos, de los cuales el 60% se originaban en el lóbulo temporal; en cambio en el 8,8% de las CE se evidenció hipotensión arterial, sin preferencia en el origen temporal o extratemporal (Jaychandran *et al.*, 2016). Los mecanismos por los que se producen estas variaciones ictales de la PA no están claros, pero probablemente tengan que ver con la estimulación o inhibición de la función autonómica central secundaria a la propagación de la actividad epiléptica por las redes neuronales del SNA central (Nass *et al.*, 2019).

A nivel interictal, la evidencia de una alteración crónica de la PA en pacientes con ELTm es menor. La prevalencia de HTA en PcE es similar a la de la población general (Keezer *et al.*, 2016). Un estudio observó una tendencia a cifras mayores de PAd en PcE que fallecieron posteriormente por SUDEP (Nei *et al.*, 2016); en dicho estudio, la mayoría de pacientes presentaban epilepsia focal, pero no se especifica la localización temporal o extratemporal. Estas alteraciones sutiles de la función autonómica cardiovascular junto con otras más estudiadas referidas previamente (alteración de la VFC) sugieren una tendencia hacia un tono simpático predominante y una actividad vagal disminuida en PcE (Nass *et al.*, 2019). Este desbalance simpático-vagal puede estar reforzado por el efecto de los MAC.

1.5. LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL Y EL SUEÑO

El sueño tiene una compleja relación bidireccional con la ELT. Esta relación se ha estudiado desde diferentes puntos de vista: la aparición de DEI o de CE durante el sueño, la alteración de la arquitectura y de la calidad de sueño provocada por la ELT, y los trastornos del sueño relacionados con la epilepsia.

Durante el sueño no-REM se ha observado un aumento de la aparición de DEI en PcE, producido por una sincronía neuronal de las proyecciones tálamo-corticales, necesaria para el mantenimiento de dicha fase. Durante el sueño REM, en el que por el contrario se produce una asincronía neuronal, se inhibe la propagación y mantenimiento de las DEI. En la unión ponto-mesencefálica, dos grupos de neuronas colinérgicas activan la formación reticular, que despolariza el tálamo transmitiendo toda esta información al córtex y resultando en una desincronización y en las características del sueño REM. Sin embargo, durante el sueño no-REM las neuronas de dichos grupos colinérgicos están menos activas, y secundariamente el tálamo, lo que permite la sincronía innata del córtex, facilitando las DEI. (Garg *et al.*, 2022).

Sin embargo, algunos estudios han demostrado un aumento de las DEI durante el sueño REM en algunos subgrupos de ELT. Aunque el mecanismo por el que se producen no está claro, estas DEI durante el sueño REM muestran una alta concordancia con la localización de la epilepsia (Scarlatelli-Lima *et al.*, 2016). Se ha postulado que las redes epilépticas “secuestran” redes neuronales normales para producir DEI y CE, como en el caso del reemplazo de los circuitos tálamo-corticales generadores de husos de sueño dando lugar a DEI (Beenhakker & Huguenard, 2009). Durante el sueño no-REM, en la región CA1 del hipocampo se producen las “sharp-

wave ripples”, actividad oscilatoria a 140-250Hz que parece facilitar la propagación de información del hipocampo al neocórtex y la consolidación de memoria (Viana Mendes *et al.*, 2019). En pacientes con ELT, la progresión de la epilepsia está unida al reclutamiento de los circuitos de consolidación de la memoria para reforzar sus redes epilépticas: las DEI se generan desde los mismos circuitos que generan las “*sharp-wave ripples*” (Gulyás & Freund, 2015).

Además del aumento de la frecuencia de DEI durante el sueño no-REM, el sueño tiene otros efectos sobre la ELT. En general, las CE en la ELT son más frecuentes en vigilia que durante el sueño comparado con epilepsias extratemporales; en el caso de aparecer durante el sueño, generalmente suele ocurrir en fase no-REM (Narang *et al.*, 2021). Por otra parte, se ha observado que las CE nocturnas pueden tener un mayor valor localizador de su zona de inicio (Buechler *et al.*, 2008). Además, también se ha evidenciado que la evolución tónico-clónica bilateral de las CE temporales es más frecuente durante el sueño que en las CE en vigilia, hecho probablemente facilitado por las interacciones tálamo-corticales durante el sueño no-REM (Garg *et al.*, 2022). Respecto a la privación de sueño, maniobra clásica realizada en los registros EEG para mejorar la detección de DEI, se ha observado que durante el sueño matutino tras privación nocturna en pacientes con ELT se genera una alteración en su microestructura, hecho que puede ser responsable al menos en parte del incremento de DEI (Giorgi *et al.*, 2017).

En relación a los efectos de la epilepsia sobre el sueño, una proporción importante de PcE refieren excesiva somnolencia diurna y mala calidad sueño (Garg *et al.*, 2022); a pesar de ello, algunos estudios no mostraron diferencias significativas entre las puntuaciones de escalas de hipersomnolencia de pacientes con ELT y

controles (Yaranagula *et al.*, 2021); este estudio sí que observó peores resultados en la PSQI respecto a sujetos sanos. También se han mostrado diferencias significativas en pacientes con ELT refractaria respecto a pacientes bien controlados, con peor calidad de sueño y mayor hipersomnolencia diurna en los primeros (Zanzmera *et al.*, 2012); este último trabajo, además, apunta que a pesar de unas puntuaciones no alteradas en las escalas de hipersomnolencia, los pacientes con ELT tienden a manifestar su patrón de somnolencia diurna en forma de un mayor número de horas de sueño por ciclo de 24h y/o siestas diurnas, que en algunos casos puede tener relación con la toma de MAC.

Respecto a la macro y microestructura de sueño en pacientes con ELT, se han observado alteraciones más frecuentes que en sujetos sanos, como sueño de mayor duración pero menor eficiencia, despertares más habituales, fases N1 y N2 más prolongadas y sueño de ondas lentas acortado, (Yaranagula *et al.*, 2021). También se han mostrado peores parámetros de sueño incluyendo latencia de inicio y latencia de REM en pacientes con ELT farmacorresistente respecto a pacientes con buen control (Chakravarty *et al.*, 2019). Es destacable que una revisión sistemática apuntó hacia una alteración de la arquitectura de sueño en forma de un mayor tiempo de vigilia intrasueño en pacientes con ELT refractaria comparado con paciente con epilepsia del lóbulo frontal refractaria y voluntarios sanos (Sudbrack-Oliveira *et al.*, 2019), lo que puede hacer pensar en distintos mecanismos fisiopatológicos en diferentes tipos de epilepsia.

Algunos estudios han mostrado relación entre la ELT y la AOS. Un trabajo observó peores puntuaciones en las preguntas sobre AOS de un cuestionario de trastornos del sueño en pacientes con ELT comparado con pacientes con epilepsias

extratemporales (Yildiz *et al.*, 2015). Otro estudio mostró un 20% de pacientes con epilepsia refractaria, la mayoría ELT, que presentaban un índice de apnea/hiponea > 5, respecto a ninguno en el grupo de epilepsia farmacosensible (Zanzmera *et al.*, 2012). Las causas de esta asociación no son claras, aunque podría relacionarse con algunas comorbilidades de la epilepsia o efectos no deseados de los MAC (obesidad...) como factores predisponentes de AOS (Sivathamboo *et al.*, 2019).

Un aspecto importante sobre el sueño en PcE es el efecto que ejercen sobre él los diferentes MAC. Un gran número de los MAC más utilizados se han relacionado con hipersomnolencia diurna: CLB, CZP, ESL, OXC, LEV, BRV, PER, VPA, entre otros. Respecto al insomnio como efecto adverso, se ha observado principalmente con VPA y FBM (Liguori *et al.*, 2021). Estos efectos secundarios son generales en todos los PcE, pero hay que tener en cuenta que los pacientes con ELT son en muchos casos farmacorresistentes y secundariamente tratados con politerapia farmacológica, lo que aumenta las posibilidades de presentar estos efectos no deseados.

1.6. EPILEPSIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los PcE tienen una tasa de mortalidad 2-3 veces mayor que la población general, observándose una expectativa de vida 10-12 años menor (Dreier *et al.*, 2022). Los trastornos cardiovasculares son una causa habitual de muerte en PcE: una cohorte danesa reciente muestra que casi triplican la tasa de mortalidad por este motivo respecto a la población general (Dreier *et al.*, 2022). Las causas de la asociación entre epilepsia y morbilidad y mortalidad vascular no están totalmente definidas. Determinados estudios apuntan a que algunos factores asociados son la mayor probabilidad de tabaquismo y de hábitos de vida no recomendables a nivel cardiovascular como el sedentarismo y dietas poco saludables en PcE (Elliot *et al.*, 2008a; Elliot *et al.*, 2008b).

Por otra parte, la relación entre epilepsia e ictus es bidireccional, dado que este último es la causa más común de epilepsia adquirida en pacientes adultos y ancianos, siendo la etiología de hasta el 10% de todas las epilepsias (Ferlazzo *et al.*, 2016), lo que apunta a que se trata de una población con un riesgo vascular ya previo. Además, ya se ha comentado previamente la asociación entre algunas alteraciones de parámetros de función autonómica que se observan en PcE, como la VFC y la SB, y el aumento de patologías cardiovasculares, así como la posibilidad de eventos cardiovasculares potencialmente graves en fase ictal. Sin embargo, aparte de todos estos factores, la investigación sobre el aumento del riesgo vascular y de patologías cardiovasculares en PcE se ha centrado en gran medida en su posible asociación con la toma crónica de MAC.

Diferentes estudios sugieren que los MAC clásicos tienen un notable efecto sobre los sistemas enzimáticos hepáticos y pueden alterar vías metabólicas asociadas con un mayor riesgo vascular. Se ha identificado una alteración de diferentes biomarcadores circulatorios de riesgo vascular como el perfil lipídico, lipoproteínas, PCR u homocisteína en PcE en tratamiento crónico con MAC (Sener *et al.*, 2006; Mintzer *et al.*, 2009). También se ha observado que la duración del tratamiento es un importante factor independiente asociado con el aumento del GIMC (Tan *et al.*, 2009), marcador de aterosclerosis y de eventos vasculares futuros (Allison *et al.*, 2005). Se han observado diferentes efectos sobre los parámetros de riesgo vascular con los diferentes MAC: aumento peso con VPA, CBZ, PGB y GBP; alteración del metabolismo lipídico con CBZ, PHT, PB, PRM, OXC; aumento de homocisteína con CBZ, OXC, VPA, PHT, PB y TPM; aumento de PCR con CBZ, VPA, y PHT; aumento del GIMC con CBZ, PHT y VPA (Katsiki *et al.*, 2014).

En general los MAC inductores enzimáticos y el VPA son los MAC con peor perfil a nivel vascular, en el primer caso por la inducción del citocromo P450 hepático y sus consecuencias en diferentes vías metabólicas, y en el segundo al favorecer el aumento de peso, la resistencia a insulina, el síndrome metabólico y el estrés oxidativo (Isojärvi *et al.*, 1996; Mintzer, 2010). Por lo tanto, es posible que los MAC puedan ejercer una sinergia junto con otros factores referidos previamente y amplificar el riesgo de presentación de un evento cardio o cerebrovascular en PcE.

2. Justificación

Como se ha observado en el apartado *Introducción*, la ELTm tiene una estrecha relación con el SNA, en concreto con áreas de la RNAC que influyen en el control de la PA. Esta relación es anátomo-funcional, dada la participación de algunas estructuras de la RNAC en la red epiléptica de la ELTm, y clínica, al observarse signos y síntomas autonómicos tanto ictales como interictales en pacientes con ELTm. Como ya se ha comentado, existen escasos estudios que valoren la afectación autonómica interictal de la PA en PcE, y hasta el momento no se ha evaluado una posible alteración de su control circadiano. Los trastornos autonómicos que se han relacionado con la presencia de patrones circadianos de PA alterados, y que apuntan hacia un aumento del tono simpático, también se han barajado como posible origen de la disfunción autonómica interictal en PcE.

La posibilidad de que exista un trastorno del RC de la PA tiene un gran interés clínico debido a la relación observada en estudios previos entre dicha alteración y el aumento del riesgo cardiovascular, lo que aportaría nuevos datos sobre los mecanismos por los que se produce dicho aumento de riesgo en PcE, en especial en la ELTm.

3. Hipótesis

Existe una disfunción en la regulación del ritmo circadiano de la PA en pacientes con ELTm farmacorresistente. Esta disfunción se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular en esta población.

4. Objetivos

- Objetivo principal:

Valorar si existe una alteración del ritmo circadiano de la PA en pacientes con ELTm farmacorresistente.

- Objetivos secundarios:

Determinar si hay un mayor riesgo vascular en pacientes con ELTm valorado mediante marcadores de riesgo vascular.

Evaluar si existe una correlación entre los marcadores de riesgo vascular y una posible alteración del ritmo circadiano de la PA.

Valorar la presencia de una alteración en la calidad de sueño nocturno en pacientes con ELTm.

Determinar si existe una correlación entre una posible mala calidad de sueño nocturno y una alteración del ritmo circadiano de la PA.

“Entonces no sabía qué buscaba Fray Guillermo y, a decir verdad, aún ahora lo ignoro y supongo que ni siquiera él lo sabía, movido como estaba sólo por el deseo de la verdad, y por la sospecha -que siempre percibí en él- de que la verdad no era lo que creía descubrir en el momento presente.”

Umberto Eco.

El Nombre de la Rosa.

5. Material y métodos

5.1. DISEÑO

Estudio analítico observacional transversal de tipo caso-control.

5.2. GRUPOS DE ESTUDIO

5.2.1. PRIMER GRUPO DE ESTUDIO (“GRUPO CASOS”)

Se incluyeron un total de 24 pacientes con diagnóstico de ELTm que cumplían criterios de farmacorresistencia de la ILAE (Kwan *et al.*, 2010) seleccionados en las Consultas de Epilepsia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y del Hospital General de la Defensa de Zaragoza. La decisión de incluir el criterio de farmacorresistencia se ha tomado en base a la observación de una mayor disfunción autonómica interictal en epilepsias crónicas y farmacorresistentes (Sivathamboo & Perucca, 2021). Previamente a su inclusión, a todos los participantes se les informó sobre la naturaleza del estudio mediante un Documento de Información y el equipo investigador resolvió todas las dudas que pudieran surgir; si el sujeto aceptaba participar, se procedía a la firma del Consentimiento Informado (Anexo 2)

5.2.2. SEGUNDO GRUPO DE ESTUDIO (“GRUPO CONTROL”)

Se incluyeron un total de 24 sujetos voluntarios sanos, sin diagnóstico de epilepsia, pareados por edad y sexo con los sujetos del grupo caso, con una edad media similar (± 3 años). Previamente a su inclusión, a todos los participantes se les

informó sobre la naturaleza del estudio mediante un Documento de Información y el equipo investigador resolvió todas las dudas que pudieran surgir; si el sujeto aceptaba participar, se procedía a la firma del Consentimiento Informado.

5.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA AMBOS GRUPOS

- Edad menor de 18 años.
- Diagnóstico de enfermedades que pudieran afectar al SNA: patologías cardiovasculares (enfermedad coronaria, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiopatías estructurales, HTA de difícil control), enfermedad renal, hepática, endocrinológica (enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, desnutrición), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, abuso de drogas (a excepción del consumo de tabaco), enfermedades psiquiátricas graves y otras enfermedades neurológicas (enfermedades neurodegenerativas, polineuropatías).
- Toma crónica de fármacos hipnóticos, dada su posible relación con cambios en la PA nocturna (Bosone *et al.*, 2018; Fogari *et al.*, 2019).
- Sujetos con un horario de trabajo nocturno o que no permitiera un sueño nocturno habitual regular.

5.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL GRUPO CASO

- Toma de MAC inductores potentes e inhibidores enzimáticos (PB, PHT, PRM, CBZ, OXC, VPA), dado que, como se ha referido previamente, son los MAC que

con más evidencia se han relacionado con aumento de ciertos parámetros de riesgo cardiovascular, eventos vasculares y alteraciones autonómicas.

- Antecedente de cirugía de la epilepsia.
- Ser portador de neuroestimulador vagal.

5.3. VARIABLES A ANALIZAR

5.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se recogieron en ambos grupos variables demográficas, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular conocidos y toma de fármacos. En el grupo caso se recogieron también variables propias de la epilepsia: tiempo de evolución, lateralidad, etiología, tipo de lesión estructural en RMN cerebral, frecuencia de presentación de CE, presencia de CE con evolución tónico-clónica bilateral, número y tipo de MAC, antecedente de toma de los MAC inductores o inhibidores referidos en los criterios de exclusión, y presencia de comorbilidad psiquiátrica.

5.3.2. VARIABLE PRINCIPAL DE ESTUDIO: PATRÓN DIPPING O NON-DIPPING

Los dispositivos de MAPA son utilizados para la evaluación del RC de la PA (Baschieri & Cortelli, 2019). A todos los participantes del estudio se les realizó una medición de la PA de 24 horas en una jornada de actividad habitual, con la precaución de evitar sumergir el aparato en agua y de mantener el brazo inmóvil en el momento

de cada lectura. Se utilizó un instrumento de monitorización validado (Meditech Holter ABPM-05; Meditech Inc., Budapest, Hungary) (Figura 4). El dispositivo se programó para realizar mediciones de PA diurnas cada 15 minutos (entre las 7:00-23:00h) y nocturnas cada 30 minutos (23:00-7:00h), colocándose el manguito en el brazo no dominante. Para el análisis de los datos se consideraron de forma separada los periodos diurno y nocturno: la PA nocturna se definió como la PAm registrada desde el momento en que el sujeto se acostaba hasta que se levantaba de la cama, mientras que la PA diurna fue la PAm registrada el resto del día. Se instruyó a los sujetos para no cambiar su ciclo habitual de sueño-vigilia y se les entregó un diario para apuntar los horarios de acostarse y levantarse el día de la monitorización, así como la posible presentación de CE. Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como erróneas y que elimina automáticamente: PAs > 260 o < 70 mmHg, PAD > 150 o < 40 mmHg.

El estudio MAPA se consideró técnicamente válido si: se obtenían mediciones no erróneas en al menos el 80% del registro, se incluía al menos una lectura por hora, y se completaban las 24 horas de registro. Esta monitorización nos permite clasificar a los sujetos de estudio en dos grupos: dipping (mantienen el patrón circadiano normal de PA, con una disminución de PAs nocturna respecto a la diurna mayor de 10%) y non-dipping (presentan un patrón circadiano de PA alterado, con una disminución de la PAs nocturna menor del 10%) (Cuspidi *et al.*, 2012). Mediante la MAPA también se recogieron mediciones de FC medias, diurnas y nocturnas.

Figura 4: Modelo de MAPA utilizado: ABPM-05, Meditech Inc.



(Tomada de <http://www.meditech.hu/abpm-05.html>)

5.3.3. VARIABLES SECUNDARIAS: PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se analizaron en ambos grupos parámetros analíticos predictores de riesgo vascular (Folson, 2013): CT-T (mg/dl), LDL-c (mg/dl), HDL-c (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), lipoproteína A (mg/dl), homocisteína (micromol/L; marcador de estrés oxidativo), PCR (mg/L; marcador de inflamación), y leptina (ng/ml; marcador metabólico, hormona que influye en la ingesta y gasto energético y que se relaciona con el desarrollo de obesidad).

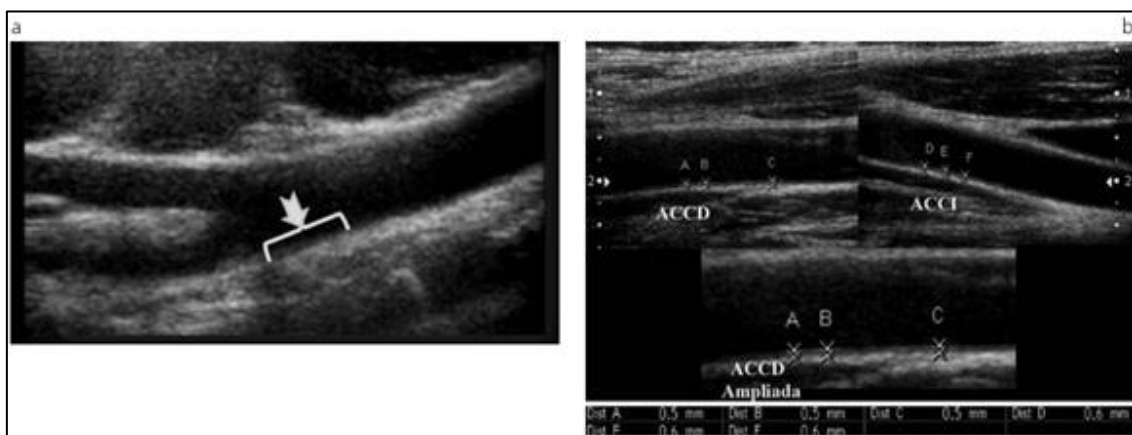
5.3.4. VARIABLES SECUNDARIAS: GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

El GIMC es un marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica y predictor de posibles eventos isquémicos cerebrales y coronarios (Allison *et al.*, 2005). Se define como la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-

adventicia de la pared posterior de la arteria carótida común y permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular, así como medir y monitorizar la aterosclerosis en individuos asintomáticos.

Su medición se realizó según las recomendaciones del consenso en medición de GIMC de Mannheim (Touboul *et al.*, 2004). Se efectuaron las mediciones del GIMC mediante un aparato de ultrasonografía duplex (eub-6500; Hitachi Medical; Tokyo, Japan), insonando la pared posterior de cada arteria carótida común eligiendo un segmento 1 cm proximal a la bifurcación carotídea, en áreas sin placas ateromatosas, y tomando 4 mediciones en sitios contiguos, cuya media sería el parámetro a estudio (Simon *et al.*, 2002) (Figura 5). Se consideraron para su análisis los valores absolutos, así como su transformación en variable cualitativa: los valores de GIMC se establecieron respecto a una distribución en percentiles (25, 50, 75) de sujetos de una población española sin factores de riesgo vascular y estratificados por sexo y edad, considerándose patológicos los valores por encima del percentil 75 (Grau *et al.*, 2013).

Figura 5: Ultrasonografía carotídea en corte longitudinal



a) Zona de medición del GIMC: 1cm por debajo de la bifurcación carotídea. b) Medición del GIM en ambas carótidas comunes.

5.3.5. VARIABLES SECUNDARIAS: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE SUEÑO

Se utilizó el PSQI (Buysse *et al.*, 1989), un cuestionario autoadministrado que valora la calidad y las alteraciones de sueño durante el mes previo a su realización (Anexo 3), ya utilizado previamente con este propósito en PcE (Bergmann *et al.*, 2021). Este cuestionario consta de 19 ítems que analizan los diferentes factores determinantes de la calidad de sueño y se agrupan en 7 componentes: calidad de sueño, latencia de sueño, duración de sueño, eficiencia de sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada uno de los componentes recibe una puntuación discreta ente 0 y 3, indicando con una puntuación de 0 que no existen problemas al respecto y con 3 que hay graves dificultades; la suma de las puntuaciones obtenidas genera una puntuación total que oscila de 0 a 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño).

Se considera una puntuación de PSQI > 5 como indicativa de sueño nocturno alterado: una puntuación igual o inferior sería propia de buenos dormidores, y una mayor indicaría la presencia de una mala calidad de sueño. Con este punto de corte, la versión castellana del PSQI tiene una sensibilidad del 88,63%, una especificidad del 74,19% y un valor predictivo del 80,66% (Royuela Rico & Macías Fernández, 1997).

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Las variables cualitativas se definieron como frecuencias relativas (%) y absolutas (n). Las variables cuantitativas como media y DT, mediana y RIQ, y máximo y mínimo. Se utilizó el Test de Shapiro-Wilks para la medición de la normalidad de las variables.

Para analizar la relación entre variables cualitativas se realizó un análisis bivariante. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado o test de Fisher (este segundo si no se cumplían las condiciones para usar el test Chi-Cuadrado). Para comparar medias entre los sujetos casos y control, y entre los sujetos dipping y non-dipping, se utilizó el test Welch Two Sample t-test. En el caso de las variables que no cumplían los criterios de normalidad, se compararon las medianas mediante el test de la suma de rangos de Wilcoxon. Para comparar medias entre más de dos grupos independientes se utilizó el test Anova; si no se cumplían criterios de normalidad se compararon las medianas mediante el test de la suma de rangos de Kruskal Wallis. Para analizar la relación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, considerándose un nivel de correlación fuerte positiva de $r \geq 0,5$, y negativa de $r \leq -0,5$.

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para realizar todo el análisis estadístico se ha utilizado el programa R 4.1.3 (R Core Team (2022) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de estudio fue redactado según las disposiciones de la Declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Todos los potenciales participantes fueron informados de forma adecuada sobre el objetivo de la investigación y sobre todas las exploraciones y valoraciones que se les realizarían en caso de participar en la misma; una vez informados, y si aceptaban participar, fueron incluidos en uno de los dos grupos de estudio previa firma del Consentimiento Informado. Antes de iniciar el trabajo, el protocolo de investigación fue valorado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (Anexo 4).

6. Resultados

6.1. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio 25 sujetos en el grupo caso, reclutados en el periodo comprendido entre noviembre de 2018 y junio de 2022, de los cuales uno fue excluido del estudio al resultar la MAPA no válida sin posibilidad posterior de repetirse, obteniéndose finalmente 24 PcE. De forma paralela se fueron incluyendo participantes en el grupo control. En global, se obtuvieron 48 sujetos a estudio, 24 en cada grupo. Las características demográficas, antecedentes de factores de riesgo vascular y toma de medicación no anticrisis de todos los sujetos se exponen en la Tabla 1. No se observaron diferencias significativas respecto a estas variables.

Tabla 1: Datos demográficos de los grupos de estudio

	Total n=48	PcE	Controles	Diferencias entre grupos (valor p)
Sexo (mujer), n (%)	30 (62,5%)	15 (62,5%)	15 (62,5%)	>0,9
Edad, mediana (RIQ)	41 (34-54)	41 (32-54)	40 (36-54)	0,7
HTA, n (%)	2 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	>0,9
Dislipemia, n (%)	6 (12,5%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	0,7
DM, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Enfermedad coronaria, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ictus, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Tabaquismo, n (%)	10 (20,8%)	4 (16,7%)	6 (25%)	0,9
Otros fármacos:				
Antidepresivos, n (%)	4 (8,3%)	4 (16,7%)	0 (0%)	
Antihipertensivos, n (%)	2 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0,2
Hipolipemiantes, n (%)	5 (10,4%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	

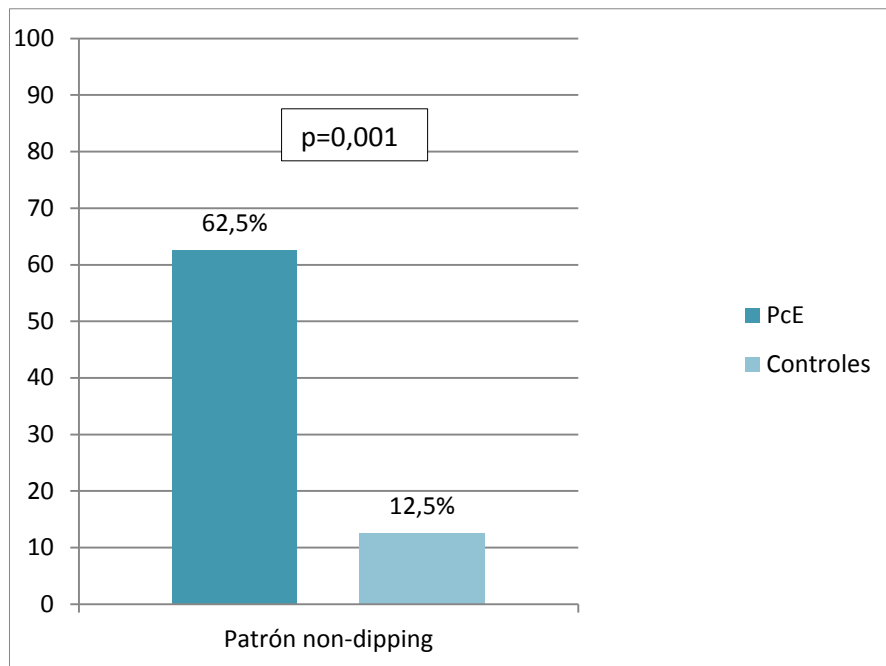
DM: diabetes mellitus; DT: desviación típica; HTA: hipertensión arterial; PcE: pacientes con epilepsia.

6.2. VARIABLE PRINCIPAL: ANÁLISIS DEL PATRÓN DIPPING/NON-DIPPING

Posteriormente se analizaron las variables de PA y FC recogidas en los estudios de MAPA de los sujetos de cada grupo. En primer lugar, se evaluó la variable principal de estudio: se calculó el porcentaje de disminución de PAs nocturna respecto a la diurna, clasificando de esta forma a cada uno de los sujetos en patrón dipping o non-dipping.

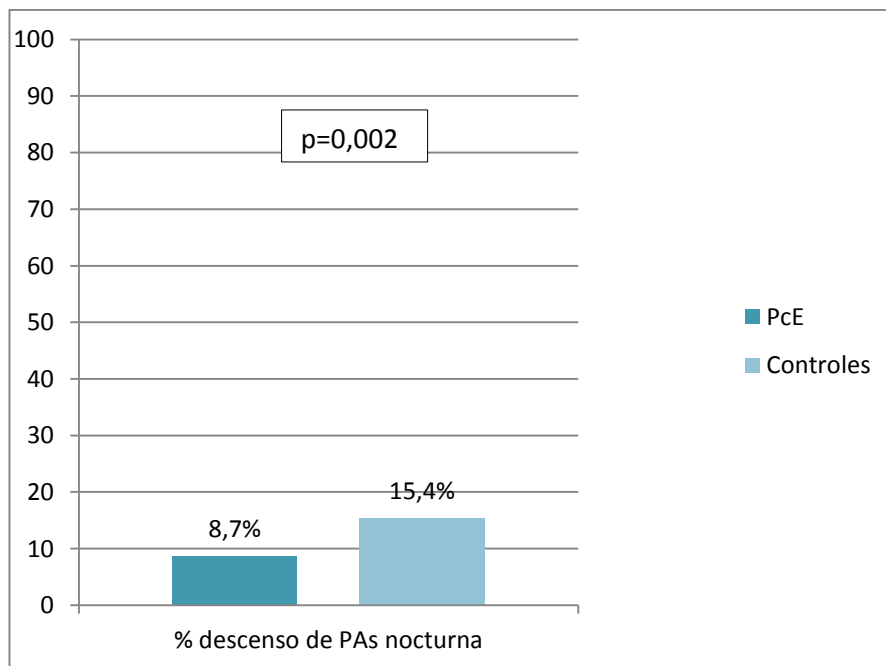
Así, se observó que en el grupo de PcE el 62,5% (15/24) de los participantes tenían un patrón non-dipping, mientras que este porcentaje disminuía hasta el 12,5% (3/24) en el grupo control (Figura 6). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa en el análisis comparativo, con un valor $p = 0,001$. Al analizar este descenso de PAs durante el periodo nocturno de forma cuantitativa, se observó que efectivamente era menor en el grupo caso, con un porcentaje medio de descenso del 8,7%, respecto al grupo de voluntarios sanos, en este caso con una disminución del 15,4% (Figura 7). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Cuatro sujetos del total de la muestra no presentaron una disminución de PAs nocturna, sino que mostraron un aumento de PAs nocturna respecto a la PAs diurna, tres de ellos pertenecientes al grupo caso (aumentos del 1%, 1% y 6%), y uno al grupo control (aumento del 3%).

Figura 6: Frecuencia de patrón non-dipping en los grupos de estudio



PcE: pacientes con epilepsia.

Figura 7: Porcentaje de descenso de PAs nocturna en los grupos de estudio



PAs presión arterial sistólica; PcE: pacientes con epilepsia.

6.3. ANÁLISIS DE VARIABLES DE PA Y FC

A partir de la MAPA se extrajeron y analizaron distintas variables de FC y PA totales, diurnas y nocturnas. En la Tabla 2 se presentan dichos resultados totales, divididos en grupo caso y control, y las diferencias entre grupos.

Tabla 2: Datos del estudio de MAPA

	Total n=48	PcE	Controles	Diferencias entre grupos (valor p)
PAs 24h, mediana (RIQ)	112 (107-121)	113 (107-123)	111 (107-118)	0,5
PAd 24h, mediana (RIQ)	67 (64-73)	69 (65-74)	67 (62-70)	0,1
PAs diurna, media ± DT	120 ± 10	120 ± 11	120 ± 9	0,8
PAd diurna, mediana (RIQ)	73 (68-77)	73 (70-78)	73 (67-76)	0,3
PAs nocturna, mediana (RIQ)	102 (98-114)	103 (98-117)	100 (96-106)	0,2
PAd nocturna, mediana (RIQ)	58 (56-62)	60 (57-70)	57 (55-60)	0,042
FC 24h, media ± DT	70 ± 9	73 ± 7	67 ± 10	0,011
FC diurna, media ± DT	74 ± 9	77 ± 7	72 ± 10	0,079
FC nocturna, media ± DT	63 ± 10	67 ± 9	59 ± 11	0,006
% disminución FC nocturna, media ± DT	15 ± 9	12 ± 8	18 ± 9	0,027

DT: desviación típica; FC: frecuencia cardíaca; PAd: presión arterial diastólica; PAs: presión arterial sistólica; PcE: pacientes con epilepsia; RIQ: rango intercuartílico.

Respecto a los parámetros de PA, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos entre las PA sistólicas y diastólicas totales, nocturnas y diurnas, salvo en la PAd nocturna, que fue significativamente mayor en el grupo de PcE ($p = 0,042$). En cuanto al parámetro cardíaco, se observó una FC significativamente mayor en el grupo caso tanto en la FC total de 24h como en FC nocturna ($p = 0,011$ y $0,006$, respectivamente). Al calcular el porcentaje de descenso de FC nocturna respecto a la diurna también se objetivaron diferencias estadísticamente significativas, con un porcentaje de descenso menor en el grupo de PcE respecto al grupo control (12% vs 18%, $p = 0,027$).

6.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DE RIESGO VASCULAR

En la Tabla 3 se exponen los resultados de los diferentes parámetros analíticos marcadores de riesgo vascular analizados en los sujetos de ambos grupos de estudio. Al realizar el análisis comparativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a estas variables de riesgo vascular entre el grupo caso y grupo control.

Tabla 3: Marcadores analíticos de riesgo vascular

	Total n=48	PcE	Controles	Diferencias entre grupos (valor p)
CT-T, mediana (RIQ)	182 (167-213)	182 (169-223)	182 (166-204)	0,6
HDL-C, mediana (RIQ)	60 (50-76)	68 (46-79)	58 (54-69)	0,5
LDL-C, media ± DT	109 ± 29	112 ± 32	105 ± 26	0,5
TG, mediana (RIQ)	81 (62-105)	80 (56-98)	82 (68-108)	0,3
Lp(a), mediana (RIQ)	12 (3-37)	16 (4-40)	10 (3-19)	0,3
Homocisteína, mediana (RIQ)	10,9 (9,4-13)	11,6 (9,9-14,6)	10,5 (9,3-11,5)	0,14
Leptina, mediana (RIQ)	7 (5-17)	6 (4-19)	8 (6-13)	0,4
PCR, mediana (RIQ)	0,16 (0,07-0,31)	0,23 (0,08-0,40)	0,14 (0,06-0,21)	0,11

CT-T: colesterol total; DT: desviación típica; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; Lp(a): lipoproteína A; PcE: pacientes con epilepsia; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; TG: triglicéridos.

Al valorar la relación entre estas variables y el patrón dipping/non-dipping, de forma global y estratificando por grupo de estudio, se observaron diferencias significativas en el total de la muestra respecto al valor de PCR, que fue mayor en los sujetos con patrón non-dipping ($p = 0,03$). En el grupo caso, el LDL-c estaba significativamente más elevado en los pacientes con patrón dipping ($p = 0,035$). Respecto al grupo control, se observaron valores más elevados de triglicéridos ($p = 0,021$) en los individuos con patrón non-dipping (Tabla 4)

Tabla 4: Marcadores analíticos de riesgo vascular según el patrón de PA

	Total			PcE			Controles		
	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-dipping	Valor p
CT-T, mediana (RIQ)	182 (169-213)	178 (68-205)	0,6	213 (183-227)	172 (166-201)	0,1	182 (165-199)	203 (192-219)	0,2
HDL-C, mediana (RIQ)	60 (54-75)	58 (46-77)	0,7	69 (61-76)	68 (46-80)	0,9	58 (54-72)	55 (52-57)	0,5
LDL-C, media \pm DT	110 \pm 27	106 \pm 33	0,6	125 \pm 19	104 \pm 36	0,035	104 \pm 27	115 \pm 14	0,3
TG, mediana (RIQ)	76 (62-92)	94 (64-117)	0,2	66 (55-88)	87 (60-106)	0,3	78 (67-98)	133 (120-213)	0,021
Lp(a), mediana (RIQ)	12 (3-45)	12 (4-29)	0,9	44 (17-49)	12 (3-24)	0,053	6 (3-13)	25 (17-42)	0,2
Homocisteína, mediana (RIQ)	10,4 (9,1-11,7)	12,5 (10,5-14,1)	0,11	10,2 (8,6-11,9)	13 (10,7-14,7)	0,3	10,5 (9,5-11,3)	10,5 (9,3-11,7)	0,9
Leptina, mediana (RIQ)	7 (4-16)	7 (5-15)	0,9	6 (3-26)	6 (5-12)	0,8	7 (6-12)	11 (9-23)	0,3
PCR, mediana (RIQ)	0,13 (0,06-0,21)	0,29 (0,1-0,46)	0,03	0,15 (0,1-0,28)	0,29 (0,08-0,49)	0,4	0,12 (0,06-0,19)	0,32 (0,23-0,34)	0,12

CT-T: colesterol total; DT: desviación típica; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; Lp(a): lipoproteína A; PcE: pacientes con epilepsia; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; TG: triglicéridos.

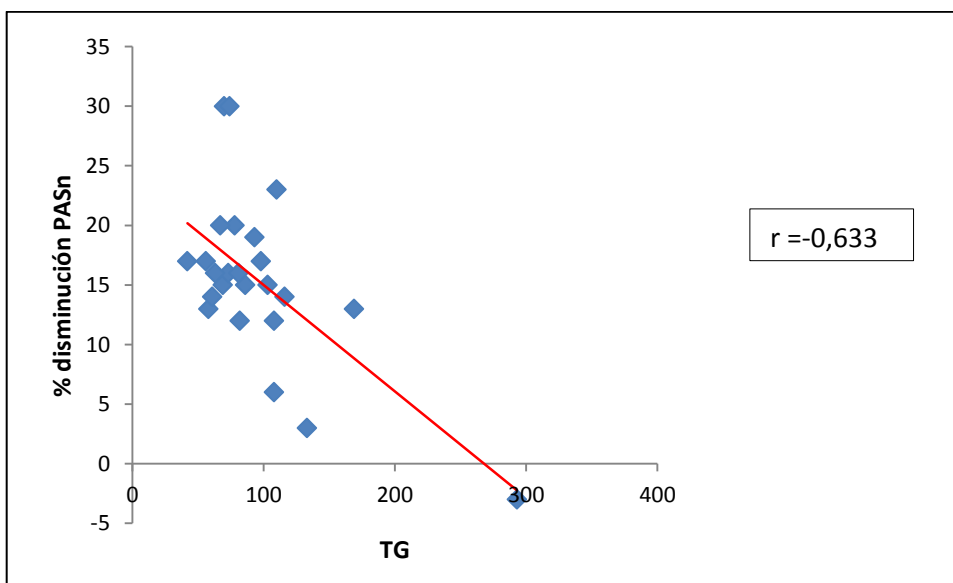
Al realizar un análisis de correlación entre las distintas variables analíticas de riesgo vascular y el porcentaje de descenso de PAs nocturna, tanto en el global de la muestra como en cada uno de los grupos de estudio, no se observaron correlaciones significativas (Tabla 5), salvo una asociación negativa con los valores de TG en el grupo control (Figura 8).

Tabla 5: Correlación de marcadores de riesgo vascular con el descenso de PASn

	Coeficiente de correlación con % de disminución de PASn (r)		
	Total	PcE	Controles
CT-T	-0,017	0,276	-0,302
HDL-C	0,155	0,090	0,340
LDL-C	0,012	0,373	-0,323
TG	-0,405	-0,396	-0,633
Lp(a)	0,079	0,418	-0,136
Homocisteína	-0,182	-0,030	-0,220
Leptina	-0,046	0,077	-0,198
PCR	-0,215	-0,102	-0,452

CT-T: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; Lp(a): lipoproteína A; PcE: pacientes con epilepsia; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos.

Figura 8: Correlación entre la disminución de PAS nocturna y TG en el grupo control

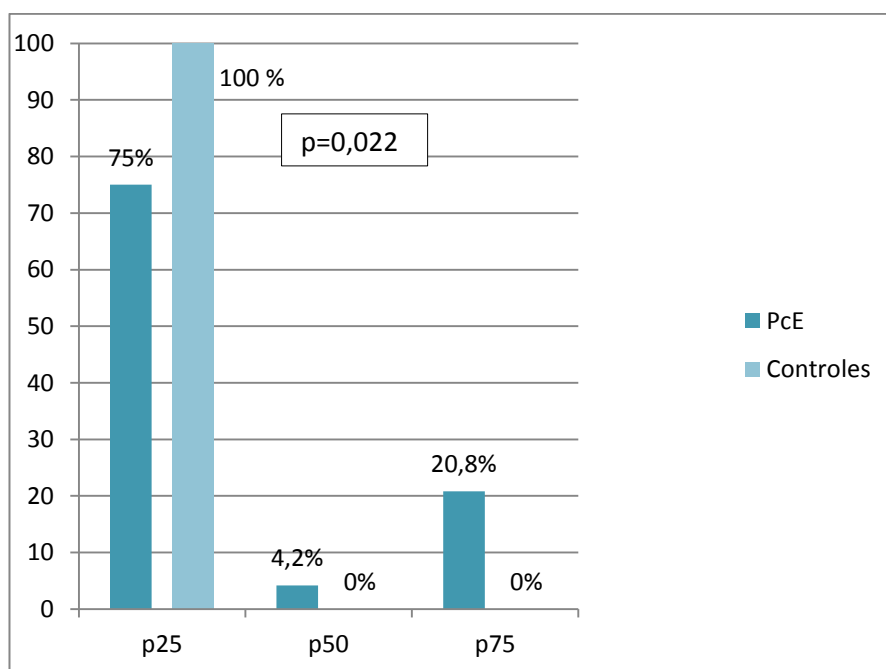


PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

6.5. ANÁLISIS DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

El valor medio del GIMC fue mayor en el grupo caso ($0,64\text{mm} \pm 0,1$) que en el grupo control ($0,59\text{mm} \pm 0,07$), sin observarse una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,082$). Sin embargo, como muestra la Figura 9, sí que se evidenciaron diferencias en la distribución en percentiles entre ambos grupos, observándose que todos los individuos del grupo control se encontraban en el percentil 25, y el 20,8% de los PcE en el percentil 75, considerado patológico ($p = 0,022$).

Figura 9: Distribución en percentiles del GIMC en cada grupo de estudio



P25: percentil 25; p50: percentil 50; p75: percentil 75; PcE: pacientes con epilepsia.

Al valorar la relación entre las variables de GIMC y el patrón dipping/non-dipping, de forma global y estratificando por grupo de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

Tabla 6: Relación del GIMC con el patrón de PA

	Total			PcE			Controles		
	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-dipping	Valor p
GIMC, media \pm DT	0,60 \pm 0,08	0,65 \pm 0,1	0,1	0,63 \pm 0,1	0,65 \pm 0,11	0,8	0,59 \pm 0,07	0,65 \pm 0,09	0,3
GIMCp, 25, 50, 75 (%)	90%, 3,3%, 6,7%	83,3%, 0%, 16,7%	0,6	66,7%, 11,1%, 22,2%	80%, 0%, 20%	0,6	100%, 0%, 0%	100%, 0%, 0%	0,9

DT: desviación típica; GIMC: grosor íntima-media carotídeo; GIMCp: percentil de grosor íntima-media carotídeo; PcE: pacientes con epilepsia.

Se realizó un análisis de correlación entre los valores de GIMC y el porcentaje de descenso de PAs nocturna respecto a la diurna, tanto en el global de la muestra como en cada uno de los grupos de estudio, en el que no se observaron correlaciones significativas: $r = -0,228$ en el total de la muestra, $r = -0,073$ en el grupo caso, y $r = 0,238$ en el grupo control.

6.6. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE CALIDAD DE SUEÑO

No se observaron diferencias entre el grupo de PcE y el grupo de voluntarios sanos respecto a las puntuaciones totales del PSQI, ni tampoco en la frecuencia de resultados alterados ($PSQI > 5$), aunque se advirtió una tendencia hacia un mayor número de sujetos con puntuaciones > 5 en el grupo caso (33,3% respecto a 16,7% en el grupo control, $p = 0,22$) (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados del PSQI

	Total n=48	PcE	Controles	Diferencias entre grupos (valor p)
Puntuación PSQI, mediana (RIQ)	4 (2,75-6)	4 (2,75-6,25)	3 (2,75-6)	0,5
PSQI > 5, n (%)	12 (25%)	8 (33,3%)	4 (16,7%)	0,22

PcE: pacientes con epilepsia; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh; RIQ: rango intercuartílico.

Al valorar por separado cada uno de los componentes del PSQI, se encontraron diferencias significativas en la duración de sueño, con puntuaciones mayores en el grupo control, lo que conlleva menos horas de sueño nocturno, y en la disfunción diurna, en este caso con peores puntuaciones en el grupo caso (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de los componentes del PSQI

	Total n=48	PcE	Controles	Diferencias entre grupos (valor p)
Calidad subj., media \pm DT	0,88 \pm 0,61	1 \pm 0,66	0,75 \pm 0,53	0,19
Latencia, media \pm DT	0,88 \pm 0,94	1,04 \pm 1	0,71 \pm 0,8	0,28
Duración, media \pm DT	0,69 \pm 0,88	0,29 \pm 0,62	1,08 \pm 0,93	0,001
Eficiencia, media \pm DT	0,31 \pm 0,66	0,42 \pm 0,78	0,21 \pm 0,5	0,49
Perturbaciones, media \pm DT	1,04 \pm 0,46	1,04 \pm 0,55	1,04 \pm 0,36	0,66
Medicación, media \pm DT	0	0	0	-
Disf. diurna, media \pm DT	0,5 \pm 0,68	0,79 \pm 0,77	0,21 \pm 0,41	0,008

Calidad subj.: calidad subjetiva de sueño; Disf. diurna: disfunción diurna; DT: desviación típica; PcE: pacientes con epilepsia; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

En la Tabla 9 se muestra la relación entre la puntuación de PSQI y el porcentaje de PSQI alterados respecto al patrón circadiano de PA, en el total de la muestra y estratificado en grupos caso y control. No se observaron diferencias significativas a este respecto.

Tabla 9: Relación del PSQI con el patrón de PA

	Total			PcE			Controles		
	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-dipping	Valor p
Puntuación PSQI, mediana (RIQ)	3 (3-6)	4 (2,25-5)	0,7	4 (3-7)	4 (2,5-5,5)	0,9	3 (3-5)	4 (2,5-4,5)	0,8
PSQI > 5, n (%)	8 (26,7%)	4 (22,2%)	0,9	4 (44,4%)	4 (26,7%)	0,4	4 (19%)	0 (0%)	0,9

PcE: pacientes con epilepsia; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh; RIQ: rango intercuartílico.

No se observaron tampoco diferencias significativas al valorar por separado la puntuación de cada uno de los componentes del PSQI según el patrón dipping o non-dipping, tanto en el total de la muestra como en cada uno de los grupos de estudio, excepto en el parámetro disfunción diurna en el total de la muestra, en el que se evidenciaron peores puntuaciones en el grupo non-dipping ($p = 0,016$) (Tabla 10).

Tabla 10: Relación de los componentes del PSQI con el patrón de PA

	Total			PcE			Controles		
	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-Dipping	Valor p	Dipping	Non-dipping	Valor p
Calidad subj., media ± DT	0,80 ± 0,61	1 ± 0,59	0,82	1 ± 0,7	1 ± 0,65	0,9	0,71 ± 0,56	1 ± 0	0,9
Latencia, media ± DT	0,87 ± 0,97	0,89 ± 0,9	0,85	1,11 ± 1,27	1 ± 0,93	0,9	0,76 ± 0,83	0,33 ± 0,58	0,9
Duración, media ± DT	0,83 ± 0,91	0,44 ± 0,78	0,1	0,11 ± 0,33	0,4 ± 0,74	0,61	1,14 ± 0,91	0,67 ± 1,15	0,9
Eficiencia, media ± DT	0,27 ± 0,58	0,39 ± 0,78	0,79	0,33 ± 0,7	0,47 ± 0,84	0,67	0,24 ± 0,54	0 ± 0	0,9
Perturbaciones, media ± DT	1,1 ± 0,4	0,94 ± 0,54	0,82	1,11 ± 0,6	1 ± 0,54	0,61	1,1 ± 0,3	0,67 ± 0,57	0,9
Medicación, media ± DT	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Disf. diurna, media ± DT	0,27 ± 0,45	0,89 ± 0,83	0,016	0,56 ± 0,52	0,93 ± 0,88	0,26	0,14 ± 0,36	0,67 ± 0,57	0,099

Calidad subj.: calidad subjetiva de sueño; Disf. diurna: disfunción diurna; DT: desviación típica; PcE: pacientes con epilepsia; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

6.7. ANÁLISIS DEL GRUPO DE PACIENTES CON EPILEPSIA

De los 24 PcE, 9 presentaban un patrón dipping y 15 un patrón non-dipping. La Tabla 11 presenta las características analizadas de la epilepsia de estos pacientes, entre las que no se observan diferencias estadísticamente significativas dependiendo del patrón circadiano de la PA.

Tabla 11: Características clínicas del grupo de PcE

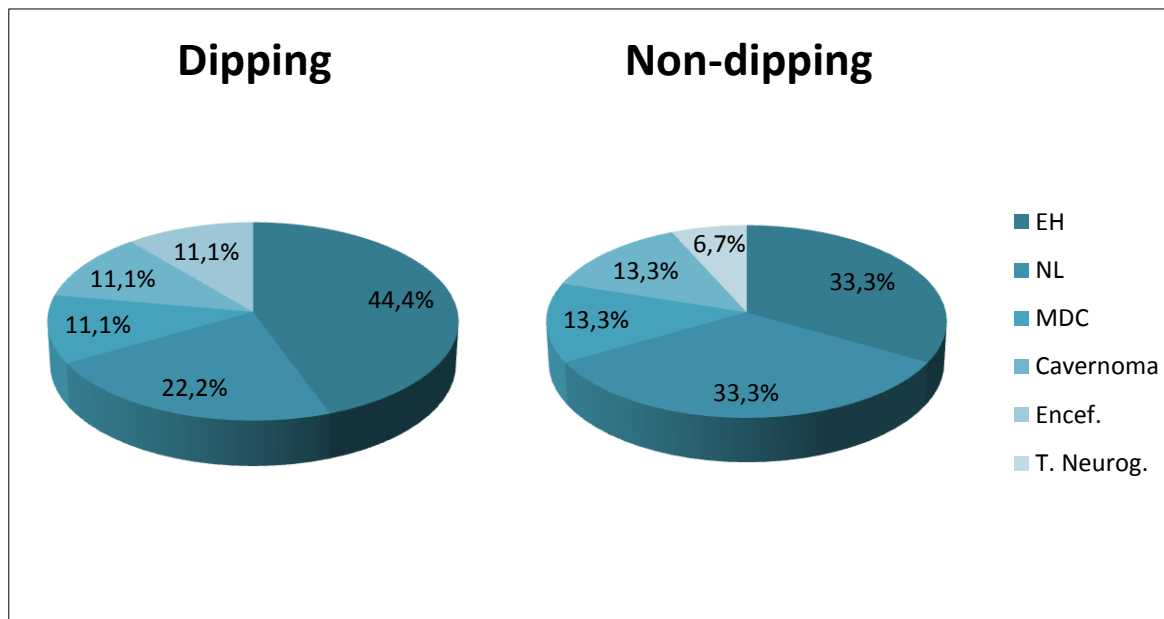
	Total n=24	Dipping = 9	Non-dipping = 15	Diferencias entre grupos (valor p)
Años evolución, mediana (RIQ)	13 (10-17)	17 (10-31)	13 (10-14)	0,2
Etiología estructural, n (%)	17 (70,8%)	7 (77,8%)	10 (66,7%)	0,7
Lateralidad izquierda, n (%)	13 (54,2%)	4 (44,4%)	9 (60%)	0,7
CTC, n (%)	16 (66,7%)	5 (55,6%)	11 (73,3%)	0,4
C. psiquiátrica: Ansiedad, n (%)	2 (8,3%)	1 (11,1%)	1 (6,7%)	0,8
Depresión, n (%)	4 (16,7%)	2 (22,2%)	2 (13,3%)	

C. psiquiátrica: comorbilidad psiquiátrica; CTC: presentación de crisis con evolución tónico-clónica bilateral; PcE: pacientes con epilepsia.

El 70,8% de los pacientes presentaban una etiología estructural, mientras que era desconocida en el 29,2% restante. La distribución de las distintas lesiones estructurales en cada grupo se muestra en la Figura 10. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,9$).

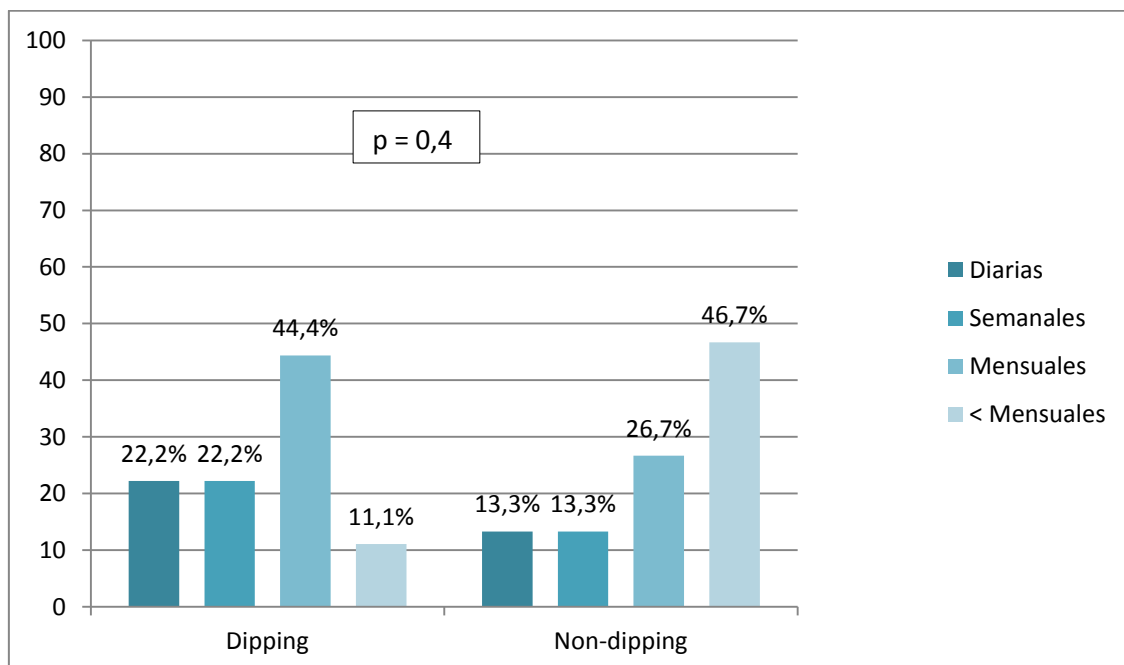
Respecto a la frecuencia de aparición de CE, la frecuencia más habitual en el grupo dipping fue de más de una CE mensual pero menos de una CE semanal en el 44,4%, mientras que en el grupo non-dipping la frecuencia más habitual fue de menos de una CE mensual en el 46,7% de los sujetos. En la Figura 11 se pueden observar las diferentes frecuencias en cada grupo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p = 0,4$). Dos pacientes de cada grupo presentaron una CE durante las 24h en las que se realizó la MAPA.

Figura 10: Lesiones estructurales según el patrón de PA



Encef.: encefalomalacia; EH: esclerosis hipocámpal; MDC: malformación del desarrollo cortical; NL: no lesional; PA: presión arterial; T. Neurog.: tumoración neuroglial.

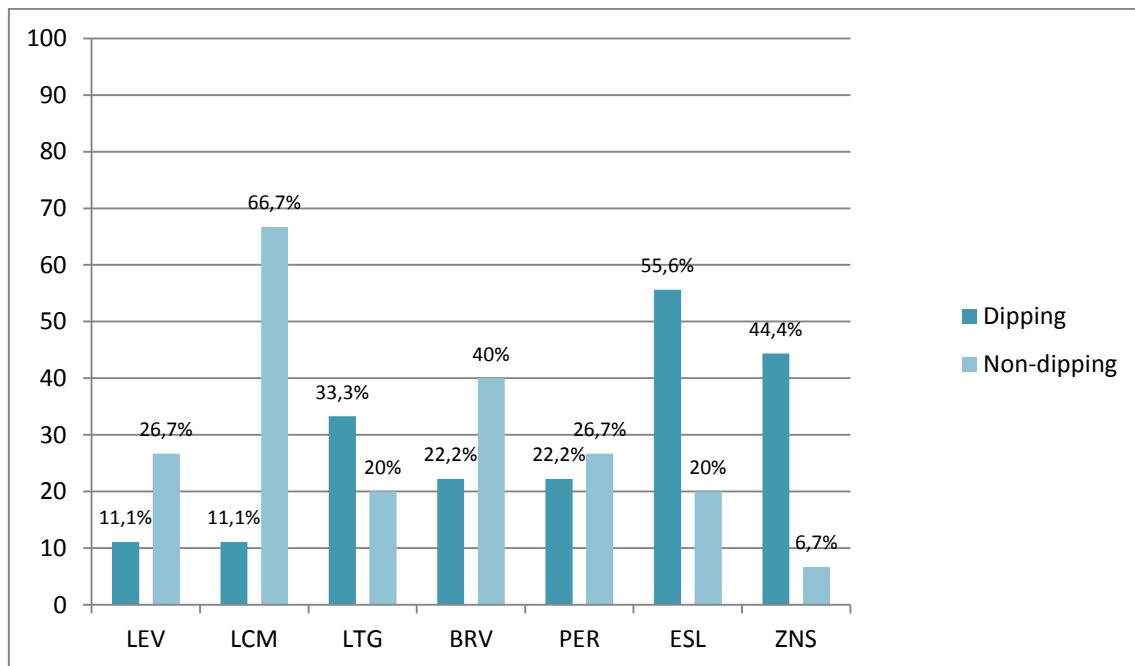
Figura 11: Frecuencia de CE según el patrón de PA



CE: crisis epulépticas; Diarias: CE de aparición diaria; Semanales: aparición de CE menos de una vez al día y más de una a la semana; Mensuales: aparición de CE menos de una vez a la semana y más de una vez al mes; < Mensuales: aparición de CE menos de una vez al mes; PA: presión arterial.

Respecto al uso de MAC, todos los sujetos del grupo caso tomaban al menos un MAC. La mayor proporción de pacientes de ambos grupos (dipping y non-dipping) tomaban 2 MAC (55,6% y 73,3% respectivamente). El 22,2% y el 13,3% tomaban un MAC, y el 22,2% y 6,7% tomaban tres, respectivamente. Sólo un paciente, perteneciente al grupo non-dipping y suponiendo el 6,7% del mismo, tomaba 4 MAC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de MAC utilizados por cada grupo ($p = 0,9$). Respecto al tipo de MAC empleados, se puede observar la proporción de uso de cada uno de ellos en cada grupo en la Figura 12.

Figura 12: MAC empleados en cada grupo



BRV: brivaracetam; ESL: acetato de eslicarbazepina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; MAC: medicación anticrisis; PER: perampanel; ZNS: zonisamida.

“Si alguna vez visitan la Tierra criaturas superiores procedentes del espacio, la primera pregunta que formularán, con el fin de valorar el nivel de nuestra civilización, será: «¿Han descubierto ya la evolución?»”.

Richard Dawkins.

El Gen Egoísta.

7. Discusión

El estudio y la práctica clínica en epilepsia se han centrado a lo largo de décadas en la valoración y el manejo de las CE. Sin embargo, el estudio de la sintomatología crónica, muchas veces infradiagnosticada, asociada con la epilepsia, ha cobrado progresivamente mayor relevancia. En concreto, las alteraciones autonómicas suponen un campo que genera cada vez mayor interés, posiblemente dada su relación con el SUDEP, una de las principales causas de mortalidad en PcE (Buchanan *et al.*, 2023). A pesar de que sus mecanismos exactos no están claros, se han observado distintas alteraciones del control cardiorrespiratorio asociadas con el SUDEP, en particular la apnea central postictal (Vilella *et al.*, 2019). La PA ha sido un parámetro hasta el momento menos estudiado en este contexto, aunque destaca el hallazgo de una tendencia a mayor PAd interictal en pacientes que posteriormente fallecieron de SUDEP (Nei *et al.*, 2016). Ya no sólo desde el punto de vista del SUDEP, si no desde las repercusiones que las alteraciones del control de la PA pueden tener a nivel orgánico general y de salud global, su estudio en PcE es de notable importancia.

En el presente trabajo nos planteamos como objetivo principal valorar si los pacientes con ELTm farmacorresistente presentaban con mayor frecuencia que la población general un RC de la PA alterado. Como objetivos secundarios quisimos determinar si este subgrupo de PcE presentaba un mayor riesgo vascular y una peor calidad de sueño nocturno, y correlacionar estas posibles alteraciones con un hipotético patrón circadiano de PA anómalo.

Nuestros resultados muestran una proporción significativamente mayor de sujetos con patrón non-dipping en el grupo de pacientes con ELTm refractaria respecto al grupo de población general. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables analíticas de riesgo vascular. Sin

embargo, sí que se objetiva un mayor porcentaje de PcE con percentiles de GIMC patológico, así como diferencias en los resultados en algunos componentes del PSQI, en ambos casos estadísticamente significativas. Estos resultados no se han correlacionado con el patrón circadiano de PA alterado.

7.1. RITMO CIRCADIANO Y ALTERACIÓN AUTONÓMICA

Al valorar los resultados del presente trabajo, destaca la diferencia significativa observada entre el RC de PA de cada grupo, con una mayor presencia de patrón non-dipping en el grupo de pacientes con ELTm refractaria. Este hallazgo tiene relevancia clínica desde dos puntos de vista: por una parte, aporta nueva evidencia sobre la disfunción autonómica interictal de la PA en PcE, en este caso en pacientes con ELTm farmacorresistente; por otra, aumenta el conocimiento sobre los posibles mecanismos por los que los PcE tienen un mayor riesgo vascular.

Como ya se ha comentado en el apartado *Introducción*, el paradigma de la epilepsia como enfermedad de “focos” epilépticos ha cambiado hacia una visión de redes epilépticas que forman conexiones complejas de menor o mayor extensión entre diferentes núcleos y áreas, expandiéndose incluso entre diferentes lóbulos del cerebro. Este punto de vista en el que la activación de una red neuronal de mayor o menor extensión es más importante que el sitio de inicio de dicha activación para el desarrollo de la sintomatología (no así para aspectos terapéuticos como la cirugía de la epilepsia), nos permite entender y tratar de explicar la diversidad clínica tanto ictal como interictal que presentan los PcE. De esta forma, podemos hipotetizar sobre la

fisiopatología del principal hallazgo del presente trabajo, la mayor probabilidad de alteración del patrón circadiano de la PA en pacientes con ELTm.

El hipotálamo, cuyo NSQ actúa como marcapasos principal de los ritmos del organismo, está conectado e interactúa estrechamente con otras áreas del sistema límbico (Morgane *et al.*, 2005), entre cuyas estructuras se encuentran dos de las áreas ligadas fuertemente con la ELTm, la amígdala y el hipocampo. En especial, el hipotálamo tiene una estrecha relación funcional vía estría terminal y sistema amigdalofugal ventral con la amígdala, la cual actúa como moduladora de funciones conductuales, endocrinas y autonómicas del hipotálamo (Morgane *et al.*, 2005).

El desarrollo de las redes epilépticas temporales mesiales podría involucrar al hipotálamo dadas las conexiones referidas, y el mantenimiento de dicha red patológica dar lugar a una disfunción que pueda originar una alteración de su función homeostática a distintos niveles, entre ellos sobre la PA. Además, debemos tener en cuenta que la amígdala y el hipocampo son centros supratentoriales que participan en la adecuación de la PA respecto a diferentes procesos e información emocional, cognitiva y conductual, por lo que es posible que su propia alteración funcional en el contexto de la epilepsia también pueda afectar a esta red de regulación y por lo tanto contribuir a facilitar el desarrollo del patrón non-dipping.

Por otra parte, dado este rol modulador entre la función homeostática de control de la PA y los aspectos cognitivos y emocionales del individuo, cabría preguntarse si la alteración funcional que produce una red epiléptica que incluye estas estructuras, conociendo que los pacientes con ELTm presentan sintomatología cognitivo-conductual y también alteraciones en la regulación de la PA como se observa en el presente trabajo, podría dar lugar a una relación bidireccional entre dichas

manifestaciones, observando mayores alteraciones de regulación de la PA en pacientes con clínica neuropsiquiátrica y cognitiva, y viceversa. Futuros estudios pueden profundizar en estos aspectos.

Además del patrón non-dipping predominante en el grupo caso, nuestro estudio muestra también otras diferencias en PA y FC entre ambos grupos, observándose una mayor PAd, FC de 24h y FC nocturna, y un menor descenso nocturno de la FC, en el grupo de PcE. El menor descenso nocturno de la FC hace pensar en una disminución de las fluctuaciones de FC que se producen en respuesta a distintos factores ambientales o endógenos en pacientes con ELTm, y podría indicar una menor variabilidad del tono del SNA, como ya apuntaban en su trabajo Nei *et al.* La FC y PAd más elevadas observadas podrían ser congruentes con un aumento del tono simpático interictal en pacientes con ELTm.

Se ha observado, en mediciones de actividad neuronal en estructuras temporales mesiales mediante SEEG, valorando las reactividades simpática y parasimpática, que las CE temporales mesiales se acompañan de un decremento precoz del tono parasimpático cardíaco y un incremento del simpático, concomitante con la actividad epiléptica en la amígdala y el hipocampo anterior (Chouchou *et al.*, 2017). Es posible por lo tanto que la actividad ictal recurrente en pacientes con ELTm farmacorresistente, o la actividad interictal de la red epiléptica temporal mesial, puedan influir en el mantenimiento de esa tendencia al aumento del tono simpático y/o disminución del parasimpático, y por lo tanto dar lugar a una alteración crónica de los parámetros de FC y PA. En global, estos resultados apuntan hacia una disfunción interictal del control autonómico cardiovascular en pacientes con ELTm.

7.2. RIESGO VASCULAR: PARÁMETROS ANALÍTICOS

Es importante recalcar que el patrón non-dipping se ha asociado previamente con aumento del riesgo cardiovascular y daño de órganos diana tanto en pacientes hipertensos como en sujetos normotensos, con hallazgos como: hipertrofia y disfunción sistólica ventricular izquierda, aparición de arritmias ventriculares y supraventriculares, ateromatosis carotídea, ictus, infartos cerebrales silentes, alteración de función renal, o microalbuminuria (Larochelle, 2002; Routledge *et al.*, 2007; Cuspidi *et al.*, 2012; Cuspidi *et al.*, 2023).

De igual forma, ya se ha comentado previamente la existencia de una relación entre la epilepsia y el riesgo vascular, sin una base fisiopatológica muy evidente, y cuya investigación se ha centrado principalmente en los posibles efectos negativos de la toma crónica de MAC. En una revisión reciente se observaba una mayor probabilidad de presentación de ictus o infarto de miocardio en PcE. Los autores apuntan hacia la posibilidad de que en muchos casos exista una enfermedad vascular silente previa, y que los efectos metabólicos negativos de algunos MAC puedan amplificar el riesgo vascular, aunque destacan que por el momento no está clara la relevancia de los diferentes MAC respecto a este mayor riesgo (Brigo *et al.*, 2020).

En nuestro grupo de estudio de PcE no se observaron diferencias significativas en los marcadores analíticos de riesgo vascular respecto al grupo control. Sí que se hallaron relaciones posiblemente poco consistentes en parámetros concretos al estratificar los sujetos según el RC de PA, el más relevante probablemente el aumento de PCR en los sujetos non-dipping del total de la muestra, resultado que podría apoyar

la evidencia ya referida de que este patrón se ha relacionado con un aumento del riesgo vascular.

Valorando los resultados de los parámetros analíticos de forma global, no existen diferencias entre ambos grupos de estudio. Este hecho probablemente tenga que ver con la similitud de los grupos respecto a los parámetros demográficos y de antecedentes médicos, y también con el criterio de exclusión de MAC inductores e inhibidores enzimáticos potentes (con un consecuente menor efecto metabólico negativo de los MAC en el grupo caso, al menos teóricamente), siendo todos ellos factores que han podido influir en esta ausencia de diferencias significativas.

7.3. RIESGO VASCULAR: GIMC

El presente estudio muestra un mayor porcentaje de PcE con percentiles patológicos de GIMC. Otros trabajos también han observado valores mayores de GIMC en PcE, asociándose con el tratamiento con MAC, en especial con CBZ y VPA, y sin determinarse una correlación evidente con el perfil lipídico ni con el número de MAC utilizados (Lai *et al.*, 2017; Safarpour Lima *et al.*, 2021). Como medida general, estos estudios aconsejan la utilización de MAC con el menor riesgo de acelerar el desarrollo de aterosclerosis. Como ya hemos referido, el presente trabajo elimina el efecto negativo de los MAC con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, no podemos descartar totalmente que los tratamientos utilizados hayan podido influir en el proceso de aumento del GIMC, a pesar de que, en global, su relación con dicha alteración sea menos evidente (Serrano-Castro *et al.*, 2017).

Por otra parte, un metaanálisis ha relacionado el patrón non-dipping con alteraciones del GIMC (Cuspidi *et al.*, 2016). En este trabajo, los individuos normotensos e hipertensos tratados y no tratados que presentaron un patrón non-dipping mostraron un GIMC significativamente mayor que los sujetos dipping. Los autores apuntan que es razonable pensar que las lesiones de órganos diana, en este caso la aterosclerosis carotídea, son mayores cuando la carga intravascular de PA está persistentemente más elevada durante las 24 horas del día, sin la disminución fisiológica nocturna, como posible explicación a esta relación. Uniendo este hecho con nuestros resultados, en los que se observa tanto un mayor volumen de pacientes en el percentil 75 de GIMC como un mayor porcentaje de sujetos non-dipping en el grupo caso, podemos hipotetizar que esta alteración del RC de PA en pacientes con ELTm puede ser al menos en parte uno de los factores responsables del aumento de GIMC, y en general de un posible aumento del daño vascular de órganos diana.

En nuestro estudio no se ha observado una relación estadística en este sentido entre el aumento del GIMC y el patrón non-dipping o la disminución de PA nocturna, pero sería de sumo interés valorar esta asociación en PcE en un estudio con mayor tamaño muestral. Desde luego, no podemos descartar el papel de la toma crónica de MAC en el aumento de este riesgo, a pesar del perfil favorable de los tratamientos de nuestro estudio, pero puede no ser el único factor predisponente, debiendo tenerse en cuenta la alteración autonómica cardiovascular interictal como elemento que pudiera influir en dicho riesgo independientemente del tratamiento con MAC.

7.4. ALTERACIONES DEL SUEÑO

Estudios en población general han mostrado que la PA más baja a lo largo del ciclo de 24 horas tiene lugar durante las primeras horas de sueño, momento en el que predomina el estadio 4 de sueño profundo (Pedulla *et al.*, 1995), lo que indica que la calidad y profundidad del sueño pueden afectar al dipping. Apoyando esta afirmación, se ha observado que ciertas alteraciones del sueño nocturno como su corta duración, la aparición de despertares frecuentes, la disminución del sueño profundo y la variabilidad de los horarios de sueño podrían asociarse con el patrón non-dipping en individuos sanos. Se ha hipotetizado que los posibles mecanismos por los que se produce esta relación podrían ser el aumento de la actividad simpática o la disregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en sujetos con dichas alteraciones del sueño (Forshaw *et al.*, 2022).

En el presente trabajo no se han encontrado diferencias significativas en la puntuación del PSQI entre ambos grupos, aunque observamos una tendencia a peores resultados en el grupo de PcE. Tampoco se ha observado una relación significativa estratificando a los sujetos del estudio según la variable dipping/non-dipping. Sin embargo, al analizar la puntuación de cada uno de los siete componentes del PSQI, sí se observa una tendencia hacia un mayor número de horas de sueño y a una mayor disfunción diurna (hipersomnolencia y menor capacidad para las actividades del día a día) en el grupo de PcE. Además, se ha objetivado una asociación entre puntuaciones mayores del parámetro disfunción diurna y el patrón non-dipping en el total de la muestra, no así al estratificar por grupos de estudio, lo que puede ser compatible con las observaciones previas ya referidas (Forshaw *et al.*, 2022).

Aunque llame la atención el hecho de haber objetivado mejores puntuaciones en duración de sueño en el grupo caso, lo que parece indicar una mejor calidad del mismo, estudios previos ya han observado esa mayor duración de sueño nocturno en PcE, pero con una menor eficiencia (Yaranagula *et al.*, 2021). Por otra parte, muchos MAC se han relacionado con hipersomnolencia diurna (Liguori *et al.*, 2021); teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con ELTm del estudio estaban en un regimen terapéutico de politerapia, con la posibilidad de un sumatorio de efectos secundarios, no es descartable que este factor haya influido.

Como se ha comentado previamente, las alteraciones del sueño son una comorbilidad habitual en PcE (Manni & Terzaghi, 2010). Una de las posibles razones por las que no hemos encontrado diferencias en la valoración global de la calidad de sueño es el hecho de que uno de los criterios de exclusión del estudio fuera la toma crónica de fármacos hipnóticos, para evitar su influencia sobre el patrón circadiano de la PA, lo que puede haber eliminado a sujetos con trastornos del sueño manifiestos.

Valorando de forma global los resultados, la calidad de sueño no es un factor diferenciador evidente entre nuestros grupos de estudio, aunque existen ciertas alteraciones en el grupo caso que, sin embargo, no se han podido correlacionar con el patrón non-dipping. En conjunto, en nuestro estudio el sueño no es un factor claramente asociado con el aumento del patrón non-dipping en el grupo de PcE, lo que podría apuntar a la presencia de otros mecanismos relacionados con la propia epilepsia, como los hipotetizados al inicio de la presente sección, como posibles factores responsables del patrón nocturno alterado de PA. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la valoración de la calidad de sueño se ha realizado mediante un

cuestionario (PSQI) y no mediante la técnica *gold-standard* para detectar trastornos del sueño, la polisomnografía.

El PSQI es un instrumento de medición subjetiva de calidad de sueño que no refleja los eventos nocturnos del día de MAPA, lo que representa una limitación y por lo tanto debemos ser cautos interpretando estos resultados. Este hecho, junto con las diferencias en algunos componentes concretos de calidad de sueño observadas entre ambos grupos, animan a recomendar la realización de estudios específicos que valoren las alteraciones del sueño y su posible relación con el patrón circadiano de la PA.

7.5. GRUPO DE PACIENTES CON EPILEPSIA

Respecto al análisis del grupo de PcE, no se han detectado diferencias significativas en las características clínicas analizadas entre los sujetos dipping y non-dipping. Podría hipotetizarse que los pacientes con un patrón de PA alterado representan un segmento de pacientes con una epilepsia más activa, con una mayor alteración de las redes epilépticas témporo-límbicas que da lugar a una mayor afectación funcional interictal y por lo tanto a una mayor disregulación autonómica, en este caso del control de la PA. Sin embargo, en el grupo non-dipping no se han observado datos que pudieran hacer pensar en una epilepsia más activa o de más difícil control, como un mayor tiempo de evolución, una frecuencia de CE superior, o el uso de mayor número de MAC. Tampoco se han observado diferencias significativas en la lateralización de la epilepsia. Sí que se observan más sujetos que presentan CE con

evolución tónico-clónica respecto al grupo dipping, pero en el análisis comparativo la diferencia no es significativa.

Podemos concluir que no se evidencian datos diferenciadores que nos ayuden a dibujar un perfil de paciente con ELTm refractaria que tengan una mayor probabilidad de presentar un patrón non-dipping. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que este análisis comparativo cuenta con un tamaño muestral reducido en los diferentes grupos en los que se han subdividido a los PcE. Por ello, hay que valorar con cautela estos resultados, e idealmente reevaluarlos en un futuro en un estudio que contara con una mayor muestra.

Otro aspecto a considerar es que dos PcE de cada grupo (dipping y non-dipping) presentaron una CE durante el día de la monitorización. Algunos estudios han demostrado cambios ictales y periictales de PA en PcE (Hampel *et al.*, 2016; Jaychandran *et al.*, 2016; Hampel *et al.*, 2017). Es posible por lo tanto que estas CE hayan podido influir en los resultados de la monitorización de 24 horas de PA de estos pacientes, aunque no parece que haya habido ninguna tendencia en ese sentido (dos sujetos en cada grupo). Sin embargo, no se puede descartar que CE muy frecuentes puedan tener un papel modificando no sólo las mediciones de PA ictal y periictal, sino también la ritmicidad diaria de las fluctuaciones de PA; en este sentido pueden tener especial interés las CE de presentación nocturna (no observadas en nuestro estudio, los 4 pacientes presentaron crisis diurnas en vigilia).

7.6. LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio tiene que ver con el grupo caso, y es la toma crónica de MAC, dada la relación que se ha observado entre ellos y el aumento de riesgo vascular, aterosclerosis y disfunción autonómica (Chuang *et al.*, 2012; Katsiki *et al.*, 2014; Brigo *et al.*, 2020; Jain *et al.*, 2021), principalmente con MAC inductores enzimáticos, motivo por el cual algunos autores han recomendado cambiar los hábitos de prescripción e intentar evitar estos fármacos (Vossler, 2022).

Debemos tener presente este factor diferenciador entre los grupos caso y control, dado que no se puede descartar su influencia sobre el resultado de la MAPA y del GIMC en los PcE, a pesar de la hipótesis planteada sobre un posible origen relacionado con la propia epilepsia. Sin embargo, se han observado alteraciones autonómicas cardíacas en PcE de debut y, por lo tanto, libres de la posible influencia de los MAC (Mativo *et al.*, 2010), lo que podría indicarnos que la etiopatogenia de dichos cambios tiene relación con la epilepsia, como valoramos en el presente trabajo.

Con la intención de paliar en lo posible este factor, los criterios de exclusión del grupo caso permitían sólo el uso de MAC que se consideran que alteran la función cardiovascular en menor medida. Este criterio no elimina de forma definitiva el posible rol de los MAC sobre los resultados del grupo caso, pero al menos ayuda a definir un grupo de PcE refractaria en el que la influencia de los fármacos sea la menor posible, aunque sin poder delimitarla. Sería de gran interés plantear estudios futuros que analizaran los cambios de RC de PA en PcE de debut, o estudios cuyo objetivo principal sea valorar el papel de los distintos MAC sobre este parámetro, para definir de forma clara en qué medida alteran la ritmicidad diaria de PA.

Hay que destacar que el grupo control del presente trabajo está formado por voluntarios sanos, y no por pacientes con ELTm farmacosensible. El propósito de esta decisión de diseño del estudio, como se ha comentado previamente, es la valoración de la propia epilepsia como factor asociado con una posible alteración del RC de la PA. No es posible asociar la mayor frecuencia de patrón non-dipping observado en el grupo caso con el carácter refractario de la epilepsia de los sujetos analizados. Sin embargo, los pacientes con ELTm refractaria tienen una clínica ictal e interictal más grave que los buenos respondedores a MAC, por lo que se podría plantear que presentan también una mayor afectación autonómica interictal y por lo tanto que los resultados de la MAPA puedan resultar más frecuentemente alterados. Esta posible interpretación apoyó la decisión del diseño de ambos grupos de estudio (sujetos sanos vs PcE farmacorresistente), para comparar sujetos sin epilepsia con PcE en el espectro clínico más grave posible, para rastrear diferencias máximas en los aspectos estudiados.

Enlazando con el párrafo anterior, esta decisión puede afectar en la interpretación de los resultados debido a que el papel de los MAC en los pacientes refractarios es preponderante (probablemente en una muestra de PcE farmacosensible, el número de MAC utilizados fuera menor), pero es una limitación asumida y que se tiene en cuenta al interpretar los resultados. Desde este punto de vista también se pueden desarrollar estudios ulteriores que valoren la gravedad de la epilepsia como factor asociado a una mayor probabilidad de desarrollar alteraciones de PA como el patrón non-dipping.

La principal limitación del estudio es su modesto tamaño muestral, secundario a unos criterios de inclusión y sobre todo de exclusión estrictos (principalmente los criterios del grupo caso de pacientes con ELTm intervenidos de cirugía de la epilepsia, y la toma de MAC inductores e inhibidores enzimáticos y de fármacos hipnóticos). Actualmente, la cirugía resectiva se ha convertido en la principal herramienta terapéutica en la ELTm farmacorresistente, sobre todo en la secundaria a EH, consiguiendo hasta un 70-80% de pacientes libres de CE (López-González *et al.*, 2015), por lo que es cada vez menos frecuente encontrar pacientes con este tipo de epilepsia que no hayan sido al menos valorados para cirugía, y al mismo tiempo una proporción progresivamente mayor de pacientes intervenidos.

Respecto al uso de MAC, es cierto que las nuevas generaciones de fármacos con un mejor perfil de seguridad y de efectos secundarios son cada vez más utilizados, evitando de esta forma los riesgos de los MAC clásicos inductores enzimáticos; a pesar de ello, algunos de estos fármacos, como CBZ u OXC, son importantes pilares del tratamiento de PcE focal. Estos factores han influido dificultando la inclusión de sujetos en el grupo caso y limitando el tamaño muestral del mismo. Sin embargo, como hemos señalado previamente, este diseño ha permitido definir un grupo caso en el que la influencia de fármacos con conocidos efectos autonómicos y cardiovasculares es nula, lo que posibilita valorar la función autonómica, en este caso la ritmicidad diaria de la PA, con la menor carga posible de factores distractores externos en un entorno de práctica clínica real, y por lo tanto relacionar su disfunción con la propia epilepsia de la forma más directa posible dentro de este contexto. A pesar de ello, hay que tener en cuenta este bajo tamaño muestral a la hora de interpretar algunos

resultados, principalmente en las comparaciones entre los subgrupos dipping y non-dipping de los PcE.

Debemos destacar que, dentro de nuestro conocimiento, no existen otros estudios que valoren el RC de la PA en pacientes con ELTm farmacorresistente y la posible relación de su alteración con el aumento de riesgo vascular que presenta esta población. Este primer acercamiento a la valoración de la PA desde el punto de vista circadiano y sus resultados tienen, por lo tanto, un considerable valor para sentar las bases de futuras investigaciones sobre ritmos circadianos, PA, y riesgo vascular en ELTm y otros tipos de epilepsia.

8. Conclusiones

1. Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente presentan con mayor frecuencia un patrón circadiano de la presión arterial alterado.
2. Existe una alteración del grosor íntima media carotídeo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente, con una mayor tendencia a presentar percentiles patológicos. La alteración del patrón circadiano de presión arterial podría ser uno de los factores implicados en el desarrollo de dicha afectación.
3. No existen diferencias en la calidad de sueño global en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente respecto a sujetos sin epilepsia. Sin embargo, sí que se observa una mayor duración del sueño nocturno y datos de disfunción diurna en el grupo de pacientes. Dichas alteraciones en componentes concretos del sueño no se correlacionan con el patrón circadiano de presión arterial.
4. Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente presentan un mayor riesgo cardiovascular, evidenciado a través de una mayor probabilidad de patrón non-dipping, así como mayor probabilidad de percentiles patológicos de grosor íntima-media carotídeo.

9. Bibliografía

- Al Sufiani F, Ang LC. Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 624519. doi: 10.1155/2012/624519.
- Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol* 2005; 103(1): 98-104.
- Álvarez-Linera Prado J, Bargalló Alabart N, Setoain Perego X. Métodos diagnósticos en epilepsia: neuroimagen. En: López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, editores. *Manual de práctica clínica en epilepsia: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN* 2019. Madrid: Ediciones SEN; 2019. p.58-70.
- Aparicio J, Carreño M, Bargalló N, Setoain X, Rubí S, Rumiá J, et al. Combined ¹⁸F-FDG-PET and diffusion tensor imaging in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 976-89.
- Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg* 2017; 99: 662-666. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.074.
- Bartolomei F, Wendling F, Bellanger J, Regis J, Chauvel P. Neural networks involved in temporal lobe seizures: a non-linear regression analysis of SEEG signals interdependencies. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1746-60.
- Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008; 131: 1818-30.

- Baschieri F, Cortelli P. Circadian rhythms of cardiovascular autonomic function: Physiology and clinical implications in neurodegenerative diseases. *Auton Neurosci* 2019; 217: 91-101.
- Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008; 131: 3239-45.
- Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3: 103-16.
- Baumgartner C, Koren J, Britto-Arias M, Schmidt S, Pirker S. Epidemiology and pathophysiology of autonomic seizures: a systematic review. *Clin Auton Res* 2019; 29: 137-50.
- Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 2009; 62(5): 612-32.
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(10): 988-1001.
- Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology* 2008; 71: 1733-8.
- Benevides ML, Costa Nunes J, Guarnieri R, Pauli C, Wolf P, Lunardi M, et al. Quality of life long after temporal lobe epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 2021; 143(6): 629-36.
- Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(2): 173-8.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:

report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.

- Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, Heidbreder A, Willeit P, Högl B. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8196 individuals. *Sleep Med Rev* 2021; 57: 101466. doi:10.1016/j.smrv.2021.101466.
- Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GCA, Brazenor GA, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995; 45: 1358-63.
- Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, Guilloteau G, Lalanne P, Marre M, Fressinaud P. Loss of nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press Monit* 1996; 1(6): 469-73.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1648-56.
- Blumenfeld H. What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol* 2014; 813: 63-70.
- Bosone D, Fogari R, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Perini G, et al. Effect of flunitrazepam as an oral hypnotic on 24-hour blood pressure in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(8): 995-1000.
- Brigo F, Lochner P, Nardone R, Manganotti P, LaTanzi S. Increased risk of stroke and myocardial infarction in patients with epilepsy: a systematic review of population-based cohort studies. *Epilepsy Behav* 2020; 104(Pt B): 106307. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.005.

- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48-54.
- Buchanan GF, Novella Maciel AT, Summerfield MJ. Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2023; 36(2): 102-9.
- Buechler RD, Rodriguez AJ, Lahr BD, So EL. Ictal scalp EEG recording during sleep and wakefulness: diagnostic implications for seizure localization and lateralization. *Epilepsia* 2008; 49(2): 340-2.
- Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Gambardella A, Lopes-Cendes I, Watson C, et al. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117: 739-46.
- Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, Landre E, Devaux B, Turak B, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004; 127: 164-74.
- Chouchou F, Bouet R, Pichot V, Catenoix H, Mauguière F, Jung J. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(9): 1810-9.
- Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53(1): 120-8.

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30(4): 389-99.
- Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain* 2010; 133(11): 3221-31.
- Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancina G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 2012; 25(8): 869-75.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancina G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2016; 34(3): 385- 91.
- Cuspidi C, Gherbesi E, Faggiano A, Sala C, Carugo S, Tadic M. Early left ventricular dysfunction and non-dipping: when ejection fraction is not enough. A meta-analysis of speckle tracking echocardiography studies. *Am J Hypertens* 2023; 36(2): 109-19.
- Daniel RT, Chandy MJ. Epilepsy surgery: overview of forty years experience. *Neurol India* 1999; 47: 98-103.
- De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1388-95.
- Dede HO, Bebek N, Gurses C, Baysal-Kirac L, Baykan B, Gokyigit A. Genital automatisms: reappraisal of a remarkable but ignored symptom of focal seizures. *Epilepsy Behav* 2018; 80: 84-9.

- Devinsky O, Frasca J, Pacia SV, Luciano DJ, Paraiso J, Doyle W. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology* 1995; 45: 1158-60.
- Dreier JW, Lauersen TM, Tomson T, Plana-Ripoll O, Christensen J. Cause-specific mortality and life years lost in people with epilepsy: a Danish cohort study. *Brain* 2022; awac042. doi: 10.1093/brain/awac042.
- Dütsch M, Hilz MJ, Devinsky O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2006; 253: 1300-8.
- Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014; 23: 496-505.
- Elliott JO, Lu B, Moore JL, McAutey JW, Long L. Exercise, diet, health behaviors and risk factors among persons with epilepsy based on the California Health Interview Survey 2005. *Epilepsy Behav* 2008a; 13: 307-15.
- Elliott JO, Moore JL, Lu B. Health status and behavioral risk factors among persons with epilepsy in Ohio based on the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Epilepsy Behav* 2008b; 12: 434-44.
- Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-52.
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57: 1205-14.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission of classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.
- Fogari R, Costa A, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Battaglia D, et al. Diazepam as an oral hypnotic increases nocturnal blood pressure in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31(4): 463-68.
- Foldvary N, Lee N, Thwaites G, Mascha E, Hammel J, Kim H, et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 757-63.
- Folsom AR. Classical and novel biomarkers of cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23(3): 158-62.
- Forshaw FE, Lund Correia AT, Roden LC, Lambert EV, Rae DE. Sleep characteristics associated with nocturnal blood pressure nondipping in healthy individuals: a systematic review. *Blood Press Monit* 2022; 27(6): 357-70.
- Freire-Maia L, Azevedo AD. The autonomic nervous system is not a purely efferent system. *Med Hypoth* 1990; 32: 91-9.
- Garcés Sánchez M, Villanueva Haba V. Terminología de las crisis epilépticas y epilepsia. *Semiología de las crisis epilépticas*. En: López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa

Fernández J, editores. Manual de práctica clínica en epilepsia: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Madrid: Ediciones SEN; 2019. p.15-22.

- Garg D, Charlesworth L, Shukla G. Sleep and temporal lobe epilepsy-associations, mechanisms and treatment implications. *Front Hum Neurosci* 2022; 16: 849899. doi: 10.3389/fnhum.2022.849899.
- Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol* 2019; 160: 407-18.
- Giorgi FS, Maestri M, Guida M, Carnicelli L, Caciagli L, Ferri R, et al. Cyclic alternating pattern and interictal epileptiform discharges during morning sleep after sleep deprivation in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 131-6.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
- Grau M, Subirana I, Marrugat J, Elosua R. Percentiles of carotid intima-media thickness in a Spanish population with and without cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 749-51.
- Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian children and adolescents. *Epilepsia* 1994; 35: 554-65.
- Gulyás AI, Freund TT. Generation of physiological and pathological high frequency oscillations: the role of perisomatic inhibition in sharp-wave ripple and interictal spike generation. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 31: 26-32.

- Gurgensashvili K, Massey SL, Grant M, Piatt J Jr, Legido A, Valencia I. Intracranial localisation of ictal urinary urge epileptogenic zone to the non-dominant temporal lobe. *Epileptic Disord* 2011; 13: 430-4.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335-46.
- Hampel KG, Jahanbekam A, Elger CE, Surges R. Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57(10): 1709-18.
- Hampel KG, Elger CE, Surges R. Impaired baroreflex sensitivity after bilateral convulsive seizures in patients with focal epilepsy. *Front Neurol* 2017; 8:210. doi: 10.3389/fneur.2017.00210.
- Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Levin HS, Engel Jr G, Stern JM. Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 137-45.
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(8): 453-69.
- Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
- Hoffmann JM, Elger CE, Kleefuss-Lie AA. The localizing value of hypersalivation and postictal coughing in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 87: 144-7.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, KnipM, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-84.

- Jain S, Nair PP, Aghoram R, Wadwekar V, Wagh S, Balachadran M, et al. Interictal autonomic changes in persons with epilepsy (PWE) on carbamazepine (CBZ) vs other anti-seizure drug monotherapy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav* 2021; 125: 108396. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108396.
- Janszky J, Ebner A, Szupera Z, Schulz R, Hollo A, Szucs A, Clemens B. Orgasmic aura – a report of seven cases. *Seizure* 2004; 13: 441-4.
- Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, Bharath RD, Thennarasu K, Sinha S. Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res* 2016; 125: 10-8.
- Kanner AM, DeMarinis A, Balabavov A. El electroencefalograma en los síndromes epilépticos del adulto. En: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM, editores. *Manual de electroencefalografía*. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 149-72.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27(1): 130-5.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: A narrative review. *Seizure* 2014; 23: 677-84.
- Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016; 15(1): 106-15.
- Kellinghaus C, Loddenkemper T, Kotagal P. Ictal spitting: clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2003; 44: 1064-9.
- Khan S, Nobili L, Khatami R, Loddenkemper T, Cajochen C, Dijk DJ, Eriksson SH. Circadian rhythm and epilepsy. *Lancet Neurol* 2018; 17: 1098-108.

- Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26(5): 808-14.
- Koubeissi MZ, Crone NE, Lesser RP. Seizures manifesting as an urge to defecate, with an ictal discharge in the right hemisphere. *Epilepsia* 2005; 46: 1330-2.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
- Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia* 2018; 59: 573-82.
- Lai Q, Shen C, Zheng Y, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Effects of antiepileptic drugs on the carotid intima-media thickness in epileptic patients. *J Clin Neurol* 2017; 13(4): 371-9.
- Larochelle P. Circadian variation in blood pressure: Dipper or non-dipper. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 3-8.
- LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15, 443-54.
- Leutmezer F, Serles W, Lehrner J, Patarraia E, Zeiler K, Baumgartner C. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1175-77.

- Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev* 2021; 60: 101559. doi: 10.1016/j.smr.2021.101559.
- Liu M, Concha L, Lebel C, Beaulieu C, Gross DW. Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin* 2012; 1: 99-105.
- López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología* 2015; 30(7): 439-46.
- Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Adv Genet* 2011; 74: 175-230.
- Maganti RK, Jones MV. Untangling a web: basic mechanisms of the complex interactions between sleep, circadian rhythms and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2021; 21(2): 105-10.
- Magder SA. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med* 2014; 42: 1241-51.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
- Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010; 90(3): 171-7.
- Mativo P, Anjum J, Pradhan C, Sathyaprabha TN, Raju TR, Satishchandra P. Study of cardiac autonomic function in drug-naïve, newly diagnosed epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2010; 12(3): 212-6.

- Mayet J, Shahi M, Hughes AD, Stanton AV, Poulter NR, Sever PS, et al. Left ventricular structure and function in previously untreated hypertensive patients: the importance of blood pressure, the nocturnal blood pressure dip and heart rate. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2(3): 255-61.
- Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, Sperling MR. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009; 65: 448-56.
- Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 164-9.
- Miró Lladó J, González Giráldez B. Métodos diagnósticos en epilepsia (laboratorio: analítica sangre, LCR, estudios genéticos; neuropsicología). En: López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, editores. *Manual de práctica clínica en epilepsia: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019*. Madrid: Ediciones SEN; 2019. p.36-43.
- Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol* 2005; 75(2): 143-60.
- Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Hecimovic H, Kanemoto K, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2022; 63(2): 316-34.
- Narang P, Garg D, Shukla G, Singh MB, Srivastava A, Gupta A, et al. Relationship between localization of epileptic focus and occurrence during sleep wakefulness. *Epileptic Disord* 2022; 24(1): 103-10.

- Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, Phillips BG, Kato M, Cwalina E, Somers VK. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39: 168-72.
- Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Front Neurol* 2019; 10:501. doi: 10.3389/fneur.2019.00501.
- Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol* 2002; 35(6): 553-62.
- Nei M, Mintzer S, Skidmore C, Sperling MR, Ho RT. Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res* 2016; 122: 44-6.
- Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmaco-resistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia* 2017; 58(7): 1268-76.
- Passarelli V, Castro LHM. Gender and age influence in daytime and nighttime seizure occurrence in epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2015; 50: 14-7.
- Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press* 1995; 4(4):232-37.
- Quigg M, Clayburn H, Straume M, Menaker M, Bertram EH. Hypothalamic neuronal loss and altered circadian rhythms of temperature in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(12): 1688-96.
- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy

syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1443-74.

- Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, Gomez M, Vivanco-Hidalgo RM, Mauri JA, Molins A. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis?. *Seizure* 2014; 23: 670-73.
- Rougier A, Dartigues JF, Commenges D, Claverie B, Loiseau P, Cohadon F. A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 762-7.
- Routledge FS, McFetridge-Durdle J, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007; 23(2): 132-8.
- Royuela Rico A, Macías Fernández JA. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño* 1997; 9(2): 81-94.
- Safarpour Lima B, Mohamadzadeh A, Dadras M, Mahdavi A, Mansouri B, Farazdaghi M. Carotid intima-media and epicardial adipose tissue thickness in adult patients with epilepsy taking anti-seizure medication and its long-term significance. *Epilepsy Behav* 2021; 125: 108432. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108432.
- Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, et al. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *J Hum Hypertens* 2001; 15(12): 879-85.
- Sánchez J, Centanaro M, Solís J, Delgado F, Yépez L. Factors predicting the outcome following medical treatment of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2014; 23(6): 448-53.

- Scarlatelli-Lima AV, Sukys-Claudino L, Watanabe N, Guarnierini R, Walz R, Lin K. How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and video-EEG with EOG and submental EMG for sleep staging study. *eNeurologicalSci* 2016; 4: 34-41.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
- Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79-85.
- 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. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015:602710. doi: 10.1155/2015/602710.
- Serrano-Castro PJ, Fernández-Pérez J, López-González FJ, Toledo-Argany M, Estévez-María JC, Arjona-Padillo A, et al. Eslicarbazepine acetate and carotid intima-media thickness in epileptic patients. *Epilepsy Res* 2017; 138: 81-7.
- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; 15(2 Pt 1): 111-8.

- Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(2): 159-69.
- Sivathamboo S, Farrand S, Chen Z, White EJ, Pattichis AA, Hollis C, et al. Sleep-disordered breathing among patients admitted for inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2019; 92(3): e194-e204.
- Sivathamboo S, Perucca P. Interictal autonomic dysfunction. *Curr Opin Neurol* 2021; 34(2): 197-205.
- Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev* 2017; 33: 4-16.
- Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109-21.
- Spencer DC, Sun FT, Brown SN, Jobst BC, Fountain NB, Wong VSS, et al. Circadian and ultradian patterns of epileptiform discharges differ by seizure-onset location during long-term ambulatory intracranial monitoring. *Epilepsia* 2016; 57: 1495-502.
- Steriade C, Britton J, Russell CD, Gadoth A, Irani SR, Linoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 2020; 61(7): 1341-51.
- Sudbrack-Oliveira P, Lima Najar L, Foldvary-Schaefer N, Mota Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: asystematic review. *Sleep Med* 2019; 53: 22-7.

- Sutula TP. Secondary epileptogenesis, kindling, and intractable epilepsy: a reappraisal from the perspective of neural plasticity. *Int Rev Neurobiol* 2001; 45: 355-86.
- Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto M, Nagamine T, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 1674-6.
- Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, Chuang YC. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 1579-86.
- Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, Russo GL, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009; 11(4): 281-92.
- Tatum 4th WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 356-65.
- Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 630853. doi:10.1155/2012/630853.
- Toledo Argany M, García Peñas JJ, Soto Insuga V, Fonseca Hernández E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, editores. *Manual de práctica clínica en epilepsia: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019*. Madrid: Ediciones SEN; 2019. p.117-32.

- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(4): 346-9
- Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-83.
- Van Buren. Some autonomic concomitants of ictal automatism; a study of temporal lobe attacks. *Brain* 1958; 81(4): 505-28.
- Van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(1): 69-74.
- Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci* 2014; 343: 23-9.
- Viana Mendes RA, Rakauskas Zacharias L, Naime Ruggiero R, Pereira Leite J, Dutra Moraes MF, Lopes-Aguiar C. Hijacking of hippocampal-cortical oscillatory coupling during sleep in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021; 121(Pt B): 106608. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106608.
- Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Sainju RK, Friedman D, et al. Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology* 2019; 92(3): 171-82.
- Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, Mencaroni E, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. Temporal lobe epilepsy and psychiatric comorbidity. *Front Neurol* 2021; 12:775781. doi: 10.3389/fneur.2021.775781.
- Vossler DG. Stroke and ischemic heart disease with enzyme-inducing antiseizure medications: time to change prescribing habits. *Epilepsy Curr* 2022; 22(2): 120-2.

- Wallace E, Wright S, Schoenike B, Roopra A, Rho JM, Maganti RK. Altered circadian rhythms and oscillation of clock genes and sirtuin 1 in a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59(8): 1527-39.
- Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms* 1998; 13: 100-12.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 311-8.
- Williamson PD, Thadani VM, French JA, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia* 1998; 39(11): 1182-8.
- World Health Organization. (9 de febrero de 2023). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- Yalın O, Arman F, Erdoğan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 542-6.
- Yaranagula SD, Asranna A, Nagappa M, Nayak CS, Pratyusha PV, Mundlamuri RC, et al. Sleep profile and polysomnography in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy (TLE) due to hippocampal sclerosis (HS) and the effect of epilepsy surgery on sleep- a prospective cohort study. *Sleep Med* 2021; 80: 176-83.
- Yildiz F, Tezer FI, Saygi S. Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: a questionnaire study in video-EEG monitoring unit. *Epilepsy Behav* 2015; 48: 1-3.

- Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, Singh H, Goyal V, Srivastava A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy- a clinical and polysomnography study. *Seizure* 2012; 21: 487- 90.
- Zhao F, Kang H, You L, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17(4): 374-82.

10. Anexos



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure

Circadian rhythm of blood pressure in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy

Alejandro Vilorio-Alebesque^{a,b,*}, Elena Bellosta-Diago^{b,c}, María Pilar Navarro-Pérez^{b,d},
Sonia Santos-Lasaosa^{b,c}, José Ángel Mauri-Llerda^{b,c}

^a Neurology Department, Hospital Universitario Miguel Servet- Hospital General de la Defensa, P.º de Isabel la Católica 1-3, Zaragoza 50009, Spain

^b Aragon Health Research Institute, C/ San Juan Bosco 13, Zaragoza 50009, Spain

^c Neurology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, C/San Juan Bosco 15, Zaragoza 50009, Spain

^d Neurology Department, Hospital Obispo Polanco, Av/ Ruiiz Jarabo s/n, Teruel 44002, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Epilepsy
Mesial temporal lobe epilepsy
Blood pressure
Circadian rhythm

ABSTRACT

Objective: To determine whether patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy present with an alteration in the autonomic circadian regulation of blood pressure.

Methods: A prospective case-control study was designed, with a case group comprising patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy and a control group comprising healthy volunteers. Twenty-four-hour outpatient blood pressure monitoring was performed to assess the existence of a normal (dipping) or altered (non-dipping) circadian pattern. In addition, analytical and ultrasound parameters (carotid intima-media thickness) of vascular risk and sleep quality were evaluated.

Results: Twenty-four subjects were recruited in each study group, amongst whom no demographic differences or history of vascular risk were observed. A higher percentage of participants with a non-dipping pattern was observed in the group of patients with epilepsy (62.5% vs. 12.5, $p = 0.001$). In the case group, significant differences were also observed in carotid intima-media thickness, with a greater probability of presenting with pathological values ($p = 0.022$).

Conclusion: The results suggest a disorder of the central autonomic control of blood pressure in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy, with a greater probability of developing an alteration of the circadian rhythm of blood pressure. This dysfunction may be a factor involved in the increased cardiovascular risk in this population.

1. Introduction

Interictal autonomic dysfunction in patients with epilepsy (PWE) has been evaluated mainly at the cardiovascular level, with heart rate variability being the most studied parameter and alterations observed mainly in patients with temporal lobe epilepsy (TLE), Dravet syndrome and drug-resistant epilepsies [1]. Despite the fact that there have been some studies that have evaluated ictal and periictal blood pressure (BP) in PWE [2–4], interictal BP and the possible alteration of its central control have not been widely evaluated: the prevalence of hypertension in PWE is similar to that in the general population [5]. Conversely, Nei et al. observed a tendency towards a higher diastolic BP in patients who eventually died from sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) [6].

In addition, an alteration in the baroreflex function has been observed in patients with TLE [7]. However, there is no robust evidence of a possible dysfunction in interictal BP regulation in PWE.

Similar to other physiological parameters such as the sleep-wake cycle, body temperature, and blood glucose level, BP has a circadian rhythm (CR), with oscillations every 24 h. BP begins to increase approximately one hour before awakening, remaining elevated during the day until the end of the afternoon, when it begins a progressive decrease until approximately 3:00 am [8]. This circadian oscillation, along with that of other physiological rhythms, adjusts the cardiovascular system for optimal day and night functioning. The suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus (SCN) is the main pacemaker of the body's CR and is directly stimulated by light (day/night) through the

* Corresponding author at: Neurology Department, Hospital Universitario Miguel Servet- Hospital General de la Defensa, Av/Isabel la Católica 1-3, Zaragoza 50009, Spain.

E-mail address: alejandrovilo@hotmail.com (A. Vilorio-Alebesque).

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.04.011>

Received 27 February 2023; Received in revised form 7 April 2023; Accepted 12 April 2023

Available online 13 April 2023

1059-1311/© 2023 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

retinohypothalamic tract to achieve these 24 h oscillations [9]. Regarding the regulation of the CR of BP, light stimulates the sympathetic pathway and inhibits the parasympathetic pathway through complex molecular mechanisms of the SCN, leading to a decrease in its activation and consequently of the nucleus of the solitary tract, resulting in an increase in BP during the day and a decrease in BP in the absence of a light stimulus at night [10]. This circadian control system is part of the central autonomic control system of BP, whose structures are widely distributed and interconnected in the neuroaxis [11]. Within these structures is the amygdala-hippocampal complex, which, together with other telencephalic structures, regulates the desired levels of BP for different tasks and behavioural and emotional states [12–14]. Specifically, the amygdala is an important supratentorial regulation centre for BP, maintaining close connections with the hypothalamus [11,15,16].

Patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) present with an epileptic network with a strong connection between the hippocampus and the amygdala and other temporal and extratemporal structures [17]. As previously discussed, these key areas of the epileptic network in MTLE are important autonomic centres in close relationship with the hypothalamus. Different studies have evaluated the influence and relationship between CR and epilepsy, finding a bidirectional relationship: CR has been observed in the presentation of epileptic seizures in different types of epilepsy, including MTLE [18,19], and an influence of seizures on circadian oscillations of different parameters such as body temperature [20], hormonal levels [21] or locomotor activity [22] has also been observed.

Given these relationships and overlaps between the central autonomic and circadian control structures of BP and the epileptic network in MTLE, as well as the bidirectional relationship between CR and epilepsy, the presence of a maladjustment in the physiological circadian oscillation of BP (dipping pattern) in patients with MTLE is possible. The altered circadian pattern of BP, i.e., non-dipping pattern, is defined as a decrease in nighttime systolic BP of less than 10% compared to daytime systolic BP [23]. The main objective of the present study was to assess whether there is a dysregulation of the CR of BP in patients with drug-resistant MTLE, with a greater probability of presentation of a non-dipping pattern. Given that this abnormal circadian pattern of BP has been related to an increase in cardiovascular risk [23,24], we will also evaluate whether there is an increase in said risk in patients with MTLE in relation to the non-dipping pattern.

2. Materials and methods

2.1. Study design and groups

A prospective case-control study was designed, with a case group consisting of patients with a diagnosis of MTLE with drug resistance criteria according to the definition of the International League Against Epilepsy (ILAE) [25], recruited in the epilepsy clinics of the Lozano Blesa Hospital and General Defense Hospital of Zaragoza. The control group consisted of healthy volunteers without a diagnosis of epilepsy, matched with the case group by age (± 3 years) and sex. The recruitment period of the study subjects lasted from November 2018 to June 2022. The exclusion criteria for both groups were as follows: (a) age under 18 years; (b) diagnosis of diseases that could affect the autonomic nervous system: other neurological pathologies (neurodegenerative diseases, polyneuropathy), cardiovascular (coronary disease, heart failure, difficult-to-control hypertension), kidney, liver, endocrine (thyroid disease, diabetes mellitus), and chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnoea-hypopnea syndrome; (c) taking hypnotic drugs, given their possible relationship with changes in nocturnal BP [26,27]. In the case group, patients taking antiepileptic medications (ASM) that were potent inducers and enzyme inhibitors (phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, oxcarbazepine, valproic acid) were excluded, since they are the ASM with the most evidence of a relationship with increase in certain cardiovascular risk parameters, vascular events and

autonomic alterations [28–31]; and (d) history of epilepsy surgery and current implantation with a vagal neurostimulator. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Aragon Autonomous Community. All participants were informed about the study characteristics and signed an informed consent form prior to their inclusion.

2.2. Measurement instruments and variables

Demographic, cardiovascular risk and drug use variables were collected in both groups. In the case group, variables typical of epilepsy were also collected: years with epilepsy, laterality, aetiology, type of structural lesion on brain magnetic resonance imaging, frequency of epileptic seizures, presence of seizures with bilateral tonic-clonic evolution, number and type of ASM taken, history of taking inducer or inhibitor ASM referred to in the exclusion criteria, and presence of psychiatric comorbidities.

Outpatient BP monitoring (ABPM): ABPM devices are used for the assessment of the CR of the BP. We used a validated monitoring instrument (Meditech Holter ABPM-05; Meditech Inc., Budapest, Hungary) to perform this 24 h BP measurement in both groups. The device performed daytime BP measurements every 15 min (between 7:00 a.m. and 11:00 p.m.) and at night every 30 min (11:00 p.m. to 7:00 a.m.). Nighttime BP was defined as the mean BP (in mm Hg) recorded from the time subjects went to bed until they got out of bed. Daytime BP was the mean BP recorded the rest of the day. The ABPM study was considered valid if non-erroneous measurements were obtained in at least 80% of the record. This monitoring allowed us to classify the study subjects into two groups: dipper (maintains the normal circadian pattern of BP, with a decrease in systolic BP at nighttime relative to daytime greater than 10%) and non-dipper (present a circadian pattern of BP alteration, with a decrease in nighttime systolic BP of less than 10%). Heart rate measurements were also collected during the ABPM.

Analytical parameters: analytical parameters predicting vascular risk [32] were analysed in both groups: total cholesterol (TC, mg/dl), LDL cholesterol (LDL-c, mg/dl), HDL cholesterol (HDL-c, mg/dl), triglycerides (TG, mg/dl), lipoprotein A (mg/dl), homocysteine (micromole/L; oxidative stress marker), C-reactive protein (CRP, mg/L; inflammation marker), and leptin (ng/ml; metabolic marker, a hormone that influences energy intake and expenditure and is related to the development of obesity).

Measurement of carotid intima-media thickness (CIMT): CIMT is a non-invasive marker of subclinical atherosclerosis and a predictor of possible future vascular events [33]. CIMT measurements (in mm) were performed using a duplex ultrasound device (EUB 6500; Hitachi Medical; Tokyo, Japan) insonating the posterior wall of each common carotid artery 1 cm from the carotid bulb and taking four measurements at contiguous sites, whose mean would be the variable under study [34]. CIMT values were classified according to a distribution in percentiles (25th, 50th, 75th) of patients without vascular risk factors and stratified by sex and age, with values above the 75th percentile being considered pathological [35].

Sleep quality questionnaire: Certain sleep disturbances, such as short duration, frequent awakenings, decrease in deep sleep and variability of sleep schedules, could be associated with the non-dipping pattern in healthy individuals [36]. For sleep quality evaluation in our study subjects, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [37] was used, a self-administered questionnaire that assesses the quality and alterations of sleep during the previous month. The PSQI was previously used for these measurements in PWE [38]. PSQI scores >5 are indicative of disturbed nocturnal sleep.

2.3. Statistical analysis

Once all the variables were collected and entered into the database, they were statistically analysed after cleaning up the database. First, a descriptive analysis of the variables under study was carried out.

Qualitative variables were defined as relative (%) and absolute (n) frequencies, and quantitative variables were defined as the mean and standard deviation (SD). The Shapiro–Wilks test was used to measure the normality of the variables. To analyse the relationship between qualitative variables, a bivariate analysis was performed. The chi-square test or Fisher's test was applied (if the conditions for using the chi-square test were not met). To compare means between case and control subjects and between dipper and non-dipper subjects, Welch's two-sample t test was used. ANOVA was used to compare means between more than two independent groups, and Pearson's correlation coefficient was used to analyse the relationship between quantitative variables. The level of statistical significance was set at a p value of less than 0.05. The program R 4.1.3 was used.

3. Results

Twenty-five subjects were recruited into the case group, of which one was excluded from the study as the ABPM was invalid and it was not possible to repeat it. Thus, ultimately there were 24 participants in each study group. The demographic characteristics, history of vascular risk factors, and non-ASM taken of all subjects are shown in Table 1. No significant differences were observed between the two groups regarding these characteristics.

3.1. Circadian rhythm of BP and heart rate

Fig. 1 shows the main results of ABPM, revealing a higher percentage of subjects with a non-dipping pattern in the PWE group (62.5 vs. 12.5%) and a lower percentage of nocturnal decrease in the systolic BP in the case group (8.7 vs. 15.4%); both differences were statistically significant ($p = 0.001$ and 0.002 , respectively). Table 2 shows the remainder of the BP and heart rate parameters of both groups, highlighting the existence of significant differences between the nocturnal diastolic BP, mean 24 h heart rate and nighttime heart rate, which were lower in the control group, and the percent nocturnal decrease in heart rate, which was lower in the PWE group.

3.2. Vascular risk factors and PSQI

Table 3 shows the results for the analytical variables of vascular risk factors and the CIMT. There were no significant differences between the two groups in terms of analytical variables; however, there were differences in the CIMT values, with no subject in the control group having

pathological values (percentile >75) compared to 5 subjects in the PWE group (0% vs. 20.8%, $p = 0.022$). Regarding the results of the PSQI, no differences were observed in the mean scores between the PWE group and the control group (4.58 ± 2.79 vs. 4.08 ± 2.48 , $p = 0.5$) or in the frequency of an altered result, although a tendency towards worse results (PSQI >5) was observed in the PWE group (33.3% vs. 16.7%, $p = 0.22$).

3.3. PWE group variables

A total of 15 of the 24 PWE presented with a non-dipping pattern. Different clinical and pharmacological variables were compared between the PWE with a dipping and non-dipping pattern, and the results are shown in Table 4. No differences were observed between the two groups in epilepsy characteristics. In view of the small sample size, a meaningful statistical analysis of putative effects of ASM on the BP pattern was not possible.

3.4. Correlations with the non-dipping pattern

It was assessed whether the different analytical and ultrasound variables of vascular risk, PSQI and variables of the PWE were correlated with the percent decrease in nocturnal systolic BP globally in both study groups and in each group separately. No significant correlations were observed except for a weak negative correlation with the TG level ($r = -0.405$) in all subjects.

4. Discussion

The results of the present study indicate the presence of an alteration in the CR of BP in patients with drug-resistant MTLE, who showed an increased probability of having a non-dipping pattern. To the best of our knowledge, this is the first study to assess autonomic BP dysfunction in patients with MTLE from the perspective of circadian regulation. This finding has clinical relevance from two points of view: on the one hand, it provides new evidence on interictal autonomic dysfunction of BP in PWE; on the other hand, it increases knowledge about the possible mechanisms by which PWE have a higher vascular risk.

In addition to the predominant non-dipping pattern in the case group, our study also shows other differences in BP and heart rate between both groups, observing a higher diastolic BP, 24 h heart rate and nighttime heart rate and a lower nighttime decrease in heart rate in the group of PWE. All these data may be congruent with an increase in interictal sympathetic tone in patients with MTLE. The lower nocturnal decrease in heart rate suggests a decrease in HR fluctuations in patients with MTLE and could indicate a lower variability in the tone of the autonomic nervous system, as noted by Nei et al. [6]. Overall, these results point to an interictal dysfunction of cardiovascular autonomic control in patients with drug-resistant MTLE.

The non-dipping pattern has previously been associated with increased cardiovascular risk and target organ damage in both hypertensive and normotensive patients [23,24]. Similarly, different studies have shown an increase in vascular risk in PWE, with a higher probability of presenting stroke or myocardial infarction according to the review by Brigo et al. [30], who highlighted the relevance of the metabolic effects of different ASM with respect to this increased risk. A recent population study also observed an excess of mortality in PWE compared to the general population, with cardiovascular diseases being one of the main causes [39]. The non-dipping pattern could therefore be one of the factors that increases the risk of vascular events in patients with MTLE.

Our study also shows a higher number of PWE with pathological CIMT values, a finding that has been observed in other studies, associated with treatment with ASM [40,41]. However, the non-dipping pattern has also been associated with CIMT alterations [42], which suggests that chronic ASM intake may not be the only factor that

Table 1
Demographic data of the study groups.

Variable	Total n=48	PWE	Controls	Difference between groups (p value)
Sex (female), n (%)	30 (62.5%)	15 (62.5%)	15 (62.5%)	>0.9
Age (mean \pm SD)	43 \pm 12	43 \pm 12	44 \pm 12	0.7
Hypertension, n (%)	2 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	>0.9
Dyslipidaemia, n (%)	6 (12.5%)	2 (8.3)	4 (16.7%)	0.7
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Coronary disease, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Stroke, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Smoking, n (%)	10 (20.8%)	4 (16.7%)	6 (25%)	0.9
Other drugs (n, %):				0.2
Antidepressants	4 (8.3%)	4	0 (0%)	
Antihypertensives	2 (4.2%)	(16.7%)	1 (4.2%)	
Lipid-lowering agents	5 (10.4%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	

PWE: patients with epilepsy; SD: standard deviation.

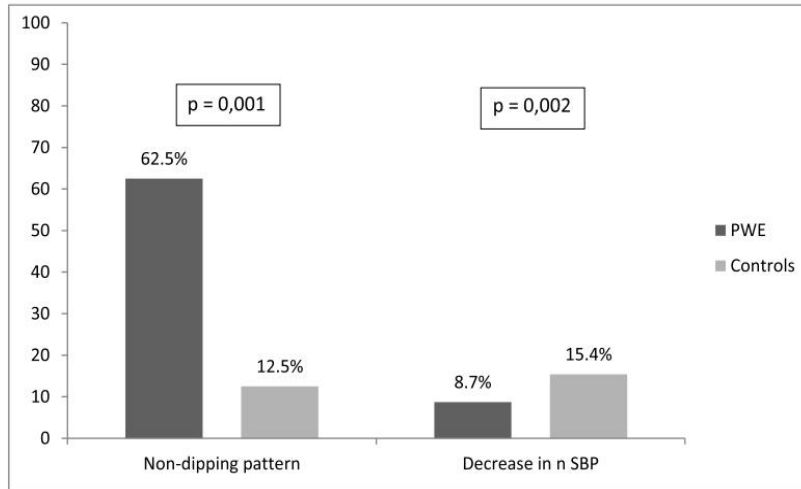


Fig. 1. Frequency of the non-dipping pattern and percent decrease in nocturnal systolic blood pressure (nSBP). PWE: patients with epilepsy.

Table 2
ABPM results in the study population.

Variable (mean ± SD)	Total n=48	PWE	Controls	Difference between groups (p value)
24h-SBP	115 ± 11	116 ± 12	113 ± 9	0.5
24h-DBP	69 ± 8	71 ± 9	67 ± 7	0.1
Daytime SBP	120 ± 10	120 ± 11	120 ± 9	0.8
Daytime DBP	73 ± 8	75 ± 9	72 ± 6	0.3
Nighttime SBP	106 ± 14	110 ± 16	102 ± 12	0.2
Nighttime DBP	61 ± 10	64 ± 11	58 ± 8	0.042
24h-HR	70 ± 9	73 ± 7	67 ± 10	0.011
Daytime HR	74 ± 9	77 ± 7	72 ± 10	0.079
Nighttime HR	63 ± 10	67 ± 9	59 ± 11	0.006
% decrease in nighttime HR	15 ± 9	12 ± 8	18 ± 9	0.027

PWE: patients with epilepsy; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; SD: standard deviation.

Table 3
Analytical and CIMT variables.

Variable (mean ± SD)	Total n=48	PWE	Controls	Difference between groups (p value)
TC	191 ± 32	194 ± 36	188 ± 29	0.6
HDL-C	65 ± 19	66 ± 19	63 ± 19	0.5
LDL-C	109 ± 29	112 ± 32	105 ± 26	0.5
TG	89 ± 44	83 ± 36	95 ± 51	0.3
Lp (a)	22 ± 24	25 ± 24	19 ± 23	0.3
Homocysteine	11.8 ± 4.4	13 ± 5.6	10.6 ± 2.2	0.14
Leptin	13 ± 14	13 ± 16	13 ± 13	0.4
CRP	0.29 ± 0.53	0.42 ± 0.72	0.16 ± 0.12	0.11
CIMT	0.62 ± 0.09	0.64 ± 0.1	0.59 ± 0.07	0.082
CIMT 75th percentile, n (%)	5 (10.4%)	5 (20.8%)	0 (0%)	0.022

PWE: patients with epilepsy; SD: standard deviation; TC: total cholesterol; HDL-C: HDL cholesterol; LDL-C: LDL cholesterol; TG: triglycerides; Lp (a): lipoprotein A; CRP: C-reactive protein, CIMT: carotid intima-media thickness.

Table 4
PWE group variables classified by dipping/non-dipping pattern.

Variable	Dipping pattern n = 9	Non-dipping pattern n = 15	Difference between groups (p value)
Years with epilepsy, mean ± SD	20 ± 12	14 ± 9	0.2
Laterality (left), n (%)	4 (44.4%)	9 (60%)	0.7
Lesion (n, %):			0.9
HS	4 (44.4%)	5 (33.3%)	
Cavernoma	1 (11.1%)	2 (13.3%)	
MCD	1 (11.1%)	2 (13.3%)	
Encephalomalacia	1 (11.1%)	0 (0%)	
Neuroglial tumour	0 (0%)	1 (6.7%)	
Non-lesional	2 (22.2%)	5 (33.3%)	
Frequency of seizures (n, %):			0.4
Daily	2 (22.2%)	2 (13.3%)	
<daily, >1 a week	2 (22.2%)	2 (13.3%)	
<1 a week, >monthly	4 (44.4%)	4 (26.7%)	
<monthly	1 (11.1%)	7 (46.7%)	
TCS, n (%)	5 (55.6%)	11 (73.3%)	0.4
Number AEs (n, %):			> 0.9
1	2 (22.2%)	2 (13.3%)	
2	5 (55.6%)	11 (73.3%)	
3	2 (22.2%)	1 (6.7%)	
4	0 (0%)	1 (6.7%)	
LEV, n (%)	1 (11.1%)	4 (26.7%)	-
LCS, n (%)	1 (11.1%)	10 (66.7%)	-
LTG, n (%)	3 (33.3%)	3 (20%)	-
BRV, n (%)	2 (22.2%)	6 (40%)	-
PER, n (%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)	-
ESL, n (%)	5 (55.6%)	3 (20%)	-
ZNS, n (%)	4 (44.4%)	1 (6.7%)	-
Previous intake of inhibitor/inducer ASM, n (%)	7 (77.8%)	11 (73.3%)	>0.9
Psychiatric comorbidity (n, %):			0.8
anxiety	1 (11.1%)	1 (6.7%)	
depression	2 (22.2%)	2 (13.3%)	
none	6 (66.7%)	12 (80%)	

SD: standard deviation; HS: hippocampal sclerosis; MCD: malformation of cortical development; TCS: tonic-clonic seizure; ASM: antiseizure medication; LEV: levetiracetam; LCS: lacosamide; LTG: lamotrigine; BRV: brivaracetam; PER: perampanel; ESL: eslicarbazepine acetate; ZNS: zonisamide.

predisposes to an increase in subclinical atherosclerosis in PWE and that interictal cardiovascular autonomic alteration could also influence this risk regardless of ASM treatment.

Sleep disturbances are a common comorbidity in PWE [43], but were not significantly higher in our case group, possibly because one of the exclusion criteria was the chronic use of hypnotic drugs to avoid their influence on the circadian pattern of BP, which may have excluded subjects with known sleep disorders. Therefore, sleep disturbances are not an obvious differentiating factor between our study groups, so they do not seem to be a factor clearly associated with the increase in the non-dipping pattern in the PWE group, which could reinforce the idea of the presence of other mechanisms related to epilepsy itself as the cause of the altered nocturnal pattern of BP. However, it must be taken into account that sleep quality was assessed using a questionnaire (PSQI) and not using the gold-standard technique, polysomnography, which represents a limitation. PSQI is a subjective measure of sleep quality and does not reflect the nocturnal events during the ABPM day. Therefore, caution should be taken when interpreting these results.

It should be taken into account that the control group consists of healthy volunteers, and not of well-controlled MTLE patients. It is thus not possible to assign the differences of CR patterns unequivocally to the drug-resistant condition. Refractory MTLE patients have a more severe condition than well-controlled, and it is possible that the interictal autonomic function may be more affected. However, further studies should be done to assess the possible CR of BP differences between drug-resistant and drug-responsive MTLE patients.

Another issue to consider is that four case group patients have daily seizures. Some studies have demonstrated ictal and perictal BP changes in PWE [2–4], consequently monitoring-day seizures may have influenced the 24 h BP pattern of these patients. It is possible that very frequent seizures may have a role modifying not only short term perictal BP, but also long term BP circadian pattern.

The main limitation of this study is its modest sample size, resulting from certain inclusion criteria in the case group (patients with drug-resistant MTLE) and particularly exclusion criteria (mainly the criterion of not having undergone epilepsy surgery and not taking enzyme inducer and inhibitor ASM). However, this allowed us to define a case group in which the influence of drugs with known autonomic and cardiovascular effects [44] is minimal, which makes it possible to assess the autonomic function, in this case CR, with the least possible burden of external confounding factors in a real clinical setting, and therefore relate its dysfunction with the epilepsy itself in the most direct way possible within this context. Despite this, this small sample size must be taken into account when interpreting some results, mainly in the comparisons between the dipping and non-dipping subgroups of PWE.

5. Conclusions

The present study shows an alteration in the CR of BP in patients with drug-resistant MTLE, which had a greater probability of presenting a non-dipping pattern than healthy subjects. These results provide new data on cardiovascular autonomic dysfunction in PWE and contribute to highlighting the importance of BP regulation and its possible implication in increasing vascular risk in this population. We believe that further studies should be carried out to assess these alterations in other types of epilepsy or in new-onset epilepsies, to evaluate different epilepsy characteristics that may influence the development of a non-dipping pattern, and to determine the relationship between this alteration in CR and vascular comorbidity in PWE.

Funding sources

This study was conducted with the support of the Research Grant II of the Epilepsy Study Group of the Spanish Society of Neurology.

Declaration of Competing Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- [1] Sivathamboo S, Perucca P. Interictal autonomic dysfunction. *Curr Opin Neurol* 2021;34(2):197–205.
- [2] Hampel KG, Jahanbekam A, Elger CE, Surges R. Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(10):1709–18.
- [3] Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, Bharath RD, Thennarasu K, Sinha S. Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res* 2016;125:10–8.
- [4] Hampel KG, Elger CE, Surges R. Impaired baroreflex sensitivity after bilateral convulsive seizures in patients with focal epilepsy. *Front Neurol* 2017;8:210. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00210>.
- [5] Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15(1):106–15.
- [6] Nei M, Mintzer S, Skidmore C, Sperling MR, Ho RT. Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res* 2016;122:44–6.
- [7] Dutsch M, Hiltz MJ, Devinsky O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2006;253:1300–8.
- [8] Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(1):51–8.
- [9] Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, et al. The suprachiasmatic nucleus balance sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003;464:36–48.
- [10] Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert JL, Vallée A. Molecular mechanisms underlying the circadian rhythm of blood pressure in normotensive subjects. *Curr Hypertens Rep* 2020;22(7):50. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01063-z>.
- [11] Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Front Neurol* 2019;10:501. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00501>.
- [12] Myers B. Corticolimbic regulation of cardiovascular responses to stress. *Physiol Behav* 2017;172:49–59.
- [13] Shoemaker JK, Norton KN, Baker J, Luchysyn T. Forebrain organization for autonomic cardiovascular control. *Auton Neurosci* 2015;188:5–9.
- [14] Gianaros PJ, Sheu LK. A review of neuroimaging studies of stressor-evoked blood pressure reactivity: emerging evidence for a brain-body pathway to coronary heart disease risk. *Neuroimage* 2009;47:922–36.
- [15] Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:450–6.
- [16] Kamali A, Sair HI, Blitz AM, Riascos RF, Mirbagheri S, Keser Z, Hasan KM. Revealing the ventral amygdalofugal pathway of the human limbic system using high spatial resolution diffusion tensor tractography. *Brain Struct Funct* 2016;221(7):3561–9.
- [17] Karunakaran S, Rollo MJ, Kim K, Johnson JA, Kalamangalam GP, Aazhang B, Tandon N. The interictal mesial temporal lobe epilepsy network. *Epilepsia* 2018;59(1):244–58.
- [18] Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, Gregas M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian pattern of pediatric seizures. *Neurology* 2011;76(2):145–53.
- [19] Nzwalo H, Menezes Cordeiro I, Santos AC, Peralta R, Paiva T, Bentes C. 24-hour rhythmicity of seizures in refractory focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;55:75–8.
- [20] Quigg M, Clayburn H, Straume M, Menaker M, Bertram EH. Hypothalamic neuronal loss and altered circadian rhythms of temperature in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(12):1688–96.
- [21] Yalın O, Arman F, Erdoğan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2006;8:542–6.
- [22] Wallace E, Wright S, Schoenike B, Roopra A, Rho JM, Maganti RK. Altered circadian rhythms and oscillation of clock genes and sirtuin 1 in a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2018;59(8):1527–39.
- [23] Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancla G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 2012;25(8):869–75.
- [24] Larochelle P. Circadian variation in blood pressure: dipper or non-dipper. *J Clin Hypertens* 2002;4:3–8.
- [25] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
- [26] Fogari R, Costa A, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Battaglia D, et al. Diazepam as an oral hypnotic increases nocturnal blood pressure in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2019;31(4):463–8.
- [27] Bosone D, Fogari R, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Perini G, et al. Effect of flunitrazepam as an oral hypnotic on 24-hour blood pressure in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(8):995–1000.
- [28] Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* 2014;23(9):677–84.
- [29] Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012;53(1):120–8.
- [30] Brigo F, Lochner P, Nardone R, Manganotti P, Lattanzi S. Increased risk of stroke and myocardial infarction in patients with epilepsy: a systematic review of

- population-based cohort studies. *Epilepsy Behav* 2019;104:106307. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.005>.
- [31] Jain S, Nair PP, Aghoram R, Wadwekar V, Wagh S, Balachandran M, et al. Interictal autonomic changes in persons with epilepsy (PWE) on carbamazepine (CBZ) vs other anti-seizure drug monotherapy: a cross-sectional study. *Epilepsy Behav* 2021; 125:108396. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108396>.
- [32] Folsom AR. Classical and novel biomarkers of cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013;23(3):158–62.
- [33] Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol* 2005;103(1):98–104.
- [34] Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(2):159–69.
- [35] Grau M, Subirana I, Marrugat J, Elosua R. Percentiles of carotid intima-media thickness in a Spanish population with and without cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:749–51.
- [36] Forshaw FE, Lund Correia AT, Roden LC, Lambert EV, Rae DE. Sleep characteristics associated with nocturnal blood pressure nondipping in healthy individuals: a systematic review. *Blood Press Monit* 2022. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000619>.
- [37] Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
- [38] Bergmann M, Tschiederer L, Stefani A, Heidebreder A, Willeit P, Högl B. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8196 individuals. *Sleep Med Rev* 2021;57:101466. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101466>.
- [39] Werenberg Dreier J, Munk Lauersen T, Tomson T, Plana-Ripoll O, Christensen J. Cause-specific mortality and life years lost in people with epilepsy: a danish cohort study. *Brain* 2022;2. <https://doi.org/10.1093/brain/awac042>.
- [40] Safarpour Lima B, Mohamadzadeh A, Dadras M, Mahdavi A, Mansouri B, Farazdaghi M. Carotid intima-media and epicardial adipose tissue thickness in adult patients with epilepsy taking anti-seizure medication and its long-term significance. *Epilepsy Behav* 2021;125:108432. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108432>.
- [41] Lai Q, Shen C, Zheng Y, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Effects of antiepileptic drugs on the carotid artery intima-media thickness in epileptic patients. *J Clin Neurol* 2017;13(4):371–9.
- [42] Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2016; 34(3):385–91.
- [43] Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010;90(3):171–7.
- [44] Vossler DG. Stroke and ischemic heart disease with enzyme-inducing antiepileptic medications: time to change prescribing habits. *Epilepsy Curr* 2022;22(2):120–2.

ANEXO 2

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE CASO

ESTUDIO DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL FARMACORRESISTENTE.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Servicio de Neurología del HCU Lozano Blesa. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si los necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque padece usted epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente, uno de los tipos de epilepsia focal más complejos, que conlleva la aparición de crisis epilépticas de difícil control, además de asociarse frecuentemente con otras comorbilidades.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Estudiar la diferencia en la variación de la presión arterial a lo largo de 24 horas entre voluntarios epilépticos y no epilépticos, así como en los valores de analíticas y de ecografía arterial, que valoran el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo. Si decide participar, usted deberá acudir a una primera visita en el Servicio de Neurología del HCU Lozano Blesa (planta 7, Hospitalización), en la que se recogerá una información básica demográfica y clínica (edad, sexo, enfermedades previas...), se le realizará un estudio de ecografía-doppler carotídeo, se le colocará el aparato de medición ambulatoria de presión arterial (MAPA), y se le entregará un volante para la realización de una analítica. Portará el aparato de MAPA durante 24 horas, realizando su actividad habitual, y al día siguiente acudirá al Servicio de Extracción de Analíticas del HCU Lozano Blesa (planta 0, Consultas Externas) para su realización, y posteriormente volverá al Servicio de Neurología para retirar el aparato de MAPA.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La ecografía-doppler es una prueba no invasiva, que se realiza en unos 10 minutos, sin comportar ninguna molestia adicional. La MAPA es también una prueba no invasiva, que conlleva la posible molestia leve de la toma periódica de la presión arterial a lo largo de las 24 horas en que se porta el aparato. La única prueba invasiva es la extracción de una analítica rutinaria, por lo que no se contempla ningún seguro.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras biológicas: analítica de sangre.

Dichas muestras serán analizadas en el Servicio de Bioquímica del HCU Lozano Blesa según su protocolo habitual y se estudiarán parámetros bioquímicos rutinarios de riesgo vascular (colesterol, triglicéridos...)

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos procedentes del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología a través de su II Beca de Investigación.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Alejandro Vilorio Alebesque, en el teléfono 669198323 (8-20h), o por correo electrónico en la dirección alejandrovilo@hotmail.com.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Estudio del ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente.

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del
participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del
Investigador:

Fecha:

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE CONTROL

ESTUDIO DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL FARMACORRESISTENTE.
--

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Servicio de Neurología del HCU Lozano Blesa. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración como participante en el grupo control para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente, uno de los tipos de epilepsia focal más complejos, que conlleva la aparición de crisis epilépticas de difícil control, además de asociarse frecuentemente con otras comorbilidades.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Estudiar la diferencia en la variación de la presión arterial a lo largo de 24 horas entre voluntarios epilépticos y no epilépticos, así como en los valores de analíticas y de ecografía arterial, que valoran el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo. Si decide participar, usted deberá acudir a una primera visita en el Servicio de Neurología del HCU Lozano Blesa (planta 7, Hospitalización), en la que se recogerá una información básica demográfica y clínica (edad, sexo, enfermedades previas...), se le realizará un estudio de ecografía-doppler carotídeo, se le colocará el aparato de medición ambulatoria de presión arterial (MAPA), y se le entregará un volante para la realización de una analítica. Portará el aparato de MAPA durante 24 horas, realizando su actividad habitual, y al día siguiente acudirá al Servicio de Extracción de Analíticas del HCU Lozano Blesa (planta 0, Consultas Externas) para su realización, y posteriormente volverá al Servicio de Neurología para retirar el aparato de MAPA.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La ecografía-doppler es una prueba no invasiva, que se realiza en unos 10 minutos, sin comportar ninguna molestia adicional. La MAPA es también una prueba no invasiva, que conlleva la posible molestia leve de la toma periódica de la presión

arterial a lo largo de las 24 horas en que se porta el aparato. La única prueba invasiva es la extracción de una analítica rutinaria, por lo que no se contempla ningún seguro.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras biológicas: analítica de sangre.

Dichas muestras serán analizadas en el Servicio de Bioquímica del HCU Lozano Blesa según su protocolo habitual y se estudiarán parámetros bioquímicos rutinarios de riesgo vascular (colesterol, triglicéridos...)

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos procedentes del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología a través de su II Beca de Investigación.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Alejandro Vilorio Alebesque, en el teléfono 669198323 (8-20h), o por correo electrónico en la dirección alejandrovilo@hotmail.com.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Estudio del ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente.

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del
participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del
Investigador:

Fecha:

ANEXO 3

PSQI^{206,207}: Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh

INSTRUCCIONES: Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus res- puestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por lasnoches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del numero de horas que estuviste acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de..... ?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(c) tener que ir al baño:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(d) no poder respirar adecuadamente:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(e) tos o ronquidos:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(f) sensación de frío:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(g) sensación de calor:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido | <input type="checkbox"/> Menos de una vez | <input type="checkbox"/> Una o dos veces | <input type="checkbox"/> Tres o más veces |
|--|---|--|---|

durante el último mes a la semana a la semana a la semana

(h) pesadillas

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(i) sentir dolor

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificarías, en general, la calidad de tu sueño?

- Muy buena
 Bastante buena
 Bastante mala
 Muy mala

7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

- No ha resultado problemático en absoluto
 Sólo ligeramente problemático
 Moderadamente problemático
 Muy problemático

10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?

- No tengo pareja ni compañero/a de habitación
 Si tengo pero duerme en otra habitación
 Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
 Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

(a) ronquido fuertes

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(b) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(c) temblor o sacudidas de las piernas mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(d) episodios de desorientación o confusión durante el sueño

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(e) otro tipo de trastorno mientras dormía, por favor descríbelo: _____

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

Interpretación: Las 4 primeras preguntas se contestan de forma concreta. Las restantes se contestan mediante una escala con 4 grados. Al ser corregido sólo se valoran las 18 primeras preguntas, que son las que debe contestar el propio sujeto (las 5 últimas las debería contestar el compañero de cama). De la puntuación se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de otros tantos componentes de la calidad de sueño: calidad subjetiva, latencia de sueño, duración de sueño, "eficiencia de sueño", perturbaciones de sueño (frecuencia de alteraciones como tos, ronquidos, calor, frío...), uso de medicación hipnótica, disfunción diurna (facilidad para dormirse realizando alguna actividad como cansancio). Cada componente recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3. Una puntuación 0 indica que no existen problemas a ese respecto, mientras que si es de 3 señala graves problemas a ese nivel. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total (PT), que puede ir de 0-21. Según Buysse y cols, una PT de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que la tienen mala: una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores

ANEXO 4



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI16/0302

28 de diciembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 28/12/2016, Acta Nº 22/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Estudio del ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente.

Alumno: Alejandro Vilorio Alebesque

Directores: Sonia Santos Lasosa y Jose Ángel Mauri Llerda

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: v 1, diciembre/2016

Versión documento de información y consentimiento informado (casos): v 1, de 02/12/2016

Versión documento de información y consentimiento informado (controles): v 1, de 02/12/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento de los participantes, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 28 de diciembre de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)