

Trastornos electrocardiográficos asociados a crisis epilépticas de origen vascular

La incidencia de muerte súbita en pacientes epilépticos es superior a la observada en pacientes que no presentan crisis epilépticas. Existen evidencias de alteraciones respiratorias, isquémicas y del ritmo cardíaco que pueden explicar estos sucesos y que tienen lugar durante las crisis, por lo que podría tratarse de una forma letal de alteraciones cardiovasculares cerebrogénicas [1].

La patología intracerebral con frecuencia se asocia a alteraciones del ritmo cardíaco, que pueden ser en ocasiones mortales. El traumatismo craneoencefálico, la hemorragia subaracnoidea, el ictus y las crisis epilépticas se han observado en relación con el daño miocárdico y con anomalías electrocardiográficas, incluyendo despolarización de la onda T, acortamiento en el intervalo P-R, alargamiento del intervalo Q-T, bradicardia sinusal y taquicardias ventriculares y supraventriculares [2,3].

Aportamos el caso de un paciente sin antecedentes previos de alteraciones del ritmo cardíaco. Durante su ingreso por un infarto cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral media izquierda el paciente presentó una crisis focal compleja, durante la que se registró una arritmia supraventricular en el electrocardiograma, que remitió al finalizar la crisis; el mismo fenómeno se objetivó en la segunda crisis del paciente.

Varón de 80 años con antecedentes de hipertensión arterial, meningioma parietal derecho intervenido treinta años atrás y hemorragia en ganglios de la base derecha ocho años antes, sin antecedentes de patología cardíaca y con electrocardiograma (ECG) basal en ritmo sinusal. Ingresó en nuestro servicio con una hemiparesia derecha debida a un infarto isquémico agudo parietal izquierdo, que se confirmó mediante tomografía computarizada y resonancia magnética cerebral. El segundo día, el paciente presentó una crisis focal compleja durante la cual se registró una taquicardia supraventricular a 158 lpm de tipo auricular multifocal en el ECG (Figura, a). Treinta minutos después de la crisis se recogió un nuevo electrocardiograma sinusal a 75 lpm e igual a los previos (Figura, b). A pesar de instaurar tratamiento intravenoso con levetiracetam en dosis de 2.000 mg/día, a las 24 horas se sucedió una nueva crisis en la que se registró de nuevo una taquicardia supraventricular a 140 lpm. El ECG realizado tras la crisis mostraba una vez más, el ritmo y la morfología basales.

Las alteraciones del sistema autonómico han resultado ser las responsables de las alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas. El sistema autonómico nervioso recibe los impulsos nerviosos de varias partes de la corteza cerebral, del hipotálamo y del tronco cerebral, las cuales se encuentran extensamente interconectadas.

Varios autores han defendido la teoría de la lateralidad hemisférica en la representación

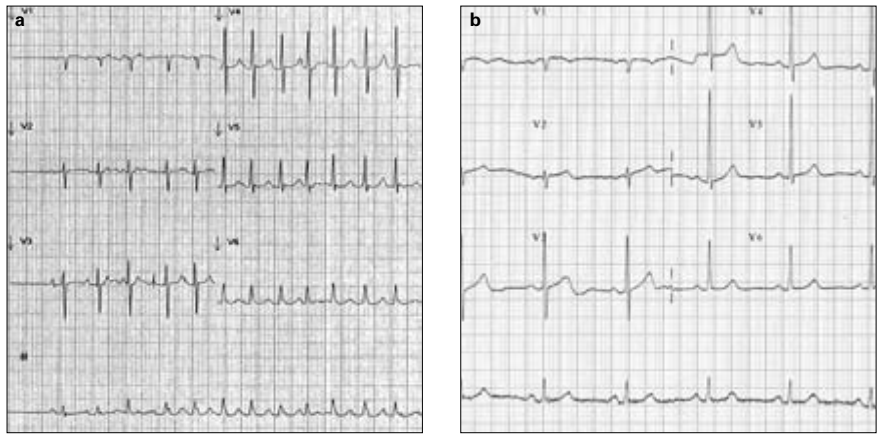


Figura. a) Taquicardia supraventricular a 158 lpm registrada durante una crisis focal compleja; b) Ritmo sinusal a 75 lpm registrado a los 30 minutos después de la crisis.

cardíaca cortical en humanos, como es el caso de Keller y Williams [4], quienes observan que la taquicardia se da como respuesta más común después de la estimulación de la corteza insular derecha y de la estimulación experimental del vago izquierdo que inerva el nodo atrioventricular y el sistema de conducción cardíaco. La bradicardia parece ser más común después de la estimulación de la corteza izquierda insular o del nervio vago que inerva el nodo sinoatrial. Oppenheimer et al [5] describen un predominio del control simpático de la función cardiorreguladora en el sector insular derecho, mientras que el parasimpático se halla predominantemente representado en el sector insular izquierdo.

Esta teoría ha sido apoyada por los estudios de Leutmezer et al [6], quienes presentaron una serie de casos en los que la taquicardia ictal aparecía mayoritariamente en las crisis originadas en el lóbulo temporal mesial y con más frecuencia en las del hemisferio derecho, lo que apoyaría una lateralización derecha del control simpático cardíaco. Sander et al [7] extrajeron de su estudio que los pacientes con infartos en el hemisferio derecho tenían una mayor frecuencia de arritmias cardíacas. Li y Dong [8] observaron que la taquicardia supraventricular era más frecuente en pacientes que habían sufrido un infarto isquémico insular derecho respecto a infartos en otras localizaciones.

No obstante, posteriormente se han publicado series de pacientes con lesiones en el sector de la corteza cerebral izquierda que, en lugar de manifestar fenómenos cardiointerceptivos, desarrollaron alteraciones electrocardiográficas como taquicardias y alteraciones de la repolarización [9]. De la misma forma, según el estudio realizado por Briton et al [10] sobre la bradicardia ictal, no puede definirse una representación unilateral parasimpática en el hemisferio izquierdo.

En conclusión, existen discrepancias sobre la lateralidad del control cardiovascular en humanos; este hecho podría deberse a que los primeros trabajos se centraban en lesiones confinadas exclusivamente a la región insular derecha o izquierda, mientras que los más recientes, y de la misma forma que en el paciente que presentamos, se ven implicadas la ínsula y las regiones adyacentes con sus propias

interconexiones, que podrían modificar el comportamiento autonómico esperado [11].

En nuestro caso no se cumple la teoría de la lateralidad del control cardiovascular, ya que al tratarse de una crisis aguda sintomática originada por una lesión en el hemisferio izquierdo debería existir un predominio del control parasimpático y, consecuentemente, un predominio cardiointerceptivo con tendencia a la bradicardia; en cambio, lo que registramos en el ECG fue un aumento del ritmo cardíaco y, por tanto, del tono simpático.

Los cambios en el ECG durante las crisis son frecuentes en la epilepsia refractaria a fármacos, pero más inusuales en pacientes sin antecedentes de epilepsia diagnosticada [12]. El mecanismo exacto por el que se produce el SUDEP (*sudden unexplained death in epilepsy*) es todavía difícil de determinar [13]. Su prevención se ha centrado hasta hoy en el tratamiento de las crisis y la cirugía de la epilepsia en los casos refractarios. Los estudios recientes se enfocan a hallar los mecanismos que permitan aclarar la relación entre las crisis epilépticas, las variaciones autonómicas y las arritmias cardíacas para orientar la búsqueda de tratamientos profilácticos [14]. En el estudio realizado por Langan et al [15] se sugiere que los cambios posturales y la estimulación de la respiración del paciente durante la crisis podrían contribuir a la prevención de estos sucesos. La revisión realizada por Nei et al [16] concluye que los pacientes con un aumento del tono autonómico durante las crisis tienen más probabilidades de sufrir SUDEP, por lo que la prevención de las crisis nocturnas y el uso de fármacos que disminuyan la inestabilidad autonómica, como los betabloqueadores, podrían reducir su riesgo.

Nuestro caso demuestra que las alteraciones del ritmo cardíaco pueden darse en las primeras crisis y podrían explicar los episodios de muerte súbita en pacientes sin diagnóstico de epilepsia y que presentan crisis epilépticas de reciente comienzo. Nuestra observación, al igual que la de otros autores [9,10], no es concluyente con la teoría de la lateralidad hemisférica en la representación cardíaca cortical. Por lo tanto, consideramos necesarios nuevos estudios dirigidos a determinar su fisiopatología exacta, ya que podría desempeñar un pa-

pel esencial en la profilaxis del SUDEP en pacientes con epilepsia de larga evolución, de la misma forma que en pacientes con crisis de reciente comienzo.

**C. González-Mingot^a, S. Santos-Lasaosa^a,
J.A. Mauri-Llerda^a, L. Ballester-Marco^a,
M.J. Callejo-Plaza^b, L. Martínez-Martínez^a,
L.F. Pascual-Millán^a**

Aceptado tras revisión externa: 01.08.08.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dra. Cristina González Mingot. Pamplona Escudero, 41, 1.º dcha. E-50005 Zaragoza. E-mail: crismingot@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000; 57: 1685-8.
- Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513-9.
- Cheung RTF, Hachinski V. Cardiology. In Samuels MA, ed. *Hospitalist Neurology*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 305-30.
- Keller C, Williams A. Cardiac dysrhythmias associated with central nervous system dysfunction. *J Neurosci Nurs* 1993; 25: 349-55.
- Oppenheimer SM, Gelb AW, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-32.
- Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S, Pötzberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348-54.
- Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *J Neurol* 1995; 242: 313-8.
- Li C, Dong W. Abnormal dynamic electrocardiogram in patients with acute cerebral infarction. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999; 8: 239-41.
- Oppenheimer SM, Martin WM, Kedem G. Left insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone. *Clin Auton Res* 1996; 6: 131-40.
- Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006; 47: 737-44.
- Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 2006; 16: 6-11.
- González-Martínez F, Navarro-Gutiérrez S, De León-Belmar JJ, Valero-Serrano B. Electrocardiographic disorders associated to recent onset epilepsy. *Neurología* 2005; 20: 698-701.
- Garaizar C. Muerte súbita, inesperada e inexplicable en epilepsia. *Rev Neurol* 2000; 31: 436-41.
- Jehi L, Najm IM. Sudden unexpected death in epilepsy: impact, mechanisms, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (Suppl 2): S66-70.

15. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 2113.

16. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 338-45.

Parkinsonismo y deterioro cognitivo reversibles tras tratamiento con ácido valproico

El ácido valproico (VPA) es un fármaco ampliamente utilizado en la población epiléptica, sobre todo en las edades pediátrica y juvenil, en el tratamiento de diversos tipos de crisis principalmente generalizadas (epilepsias idiopáticas), y/o crisis parciales con generalización secundaria [1]. Es un fármaco útil en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento del dolor neuropático o del trastorno bipolar. Muy eficaz y bien tolerado, no está exento de efectos adversos, ya sean dependientes de la dosis o en forma de reacciones idiosincráticas. Las más frecuentes del primer grupo incluyen náuseas, vómitos, aumento de peso, alteraciones del cabello (fundamentalmente alopecia), alteraciones neurológicas (temblor, sedación, alteración del nivel de conciencia, etc.) y alteraciones endocrinológicas –ovario poli-quístico [2]–. Entre las segundas se encuentran las alteraciones hematológicas, hepatopatías, alteraciones pancreáticas o la encefalopatía hiperamoniémica [3].

No obstante, existen pocos casos descritos sobre el desarrollo de un síndrome parkinsoniano asociado a deterioro cognitivo, reversibles, en pacientes tratados con VPA.

Mujer de 78 años con diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial crónica y fibrilación auricular. En seguimiento por nuestra Unidad de Demencias desde el año 2006 cuando se realizó el diagnóstico de demencia degenerativa primaria tipo enfermedad de Alzheimer de grado leve, iniciándose tratamiento con donepecilo en dosis de 10 mg/día con buena tolerancia. En revisiones semestrales posteriores se observó un deterioro lentamente progresivo en las funciones cognitivas y en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD), estableciéndose en junio de 2007 un 4 según la escala de deterioro global (GDS) de Reisberg [4]. En febrero de 2008 la paciente presentó un síncope convulsivo, por el que se inició, en el Servicio de Urgencias, un tratamiento con VPA en dosis de 500 mg/8 horas. Evaluada en nuestra consulta dos meses después, la familia nos refería un empeoramiento muy significativo y de evolución muy rápida, tanto físico como cognitivo desde que se inició el tratamiento anticonvulsivo: gran dificultad para la deambulación hasta el punto de no poder caminar sin ayuda de otra persona, caídas frecuentes, incontinencia de esfínteres, marcada lentitud mental con lenguaje muy escaso, grave afectación de la memoria, dificultad para el reconocimiento de

sus familiares y total dependencia para la realización de las AVD.

En la exploración encontramos a la paciente con una marcada bradicinesia y bradipsiquia, facies hipomímica, lenguaje muy pobre e hipofónico. Aumento del tono muscular en las cuatro extremidades con marcada rigidez axial. Marcha lenta a pequeños pasos, con tendencia a caer hacia delante. Ausencia de temblor de reposo y marcada afectación de los reflejos posturales. Durante la entrevista se mostraba inatenta con grave dificultad para seguir una conversación sencilla; desorientada en espacio y tiempo, obedecía órdenes muy simples con una marcada lentitud, siendo incapaz de fijar los nombres de tres objetos, de comprender una orden escrita, de copiar el dibujo o escribir una frase (*Minimal State Examination*, MMSE < 10).

Se decidió retirar de forma inmediata el tratamiento con VPA y se reevaluó a la paciente a las ocho semanas. Presentó una mayor expresividad facial con lenguaje normal, marcha insegura, pero sin precisar ayuda y persistía una leve rigidez axial con tono muscular levemente aumentado de las cuatro extremidades, con movimientos alternantes y reflejos posturales normales. En el MMSE se obtuvo una puntuación de 21 con cinco fallos en orientación, tres en memoria diferida y uno en comprensión escrita. La familia indicó que la paciente contenía esfínteres y que precisaba mínima ayuda para las AVD (sobre todo aseo y vestido).

El VPA es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en otras patologías del sistema nervioso como el dolor neuropático, la migraña o el trastorno bipolar. Si bien es un fármaco seguro y bien tolerado, no está exento de efectos adversos (digestivos, endocrinológicos, hematológicos, hepáticos o pancreáticos). Efectos graves neurológicos como el temblor o la encefalopatía hiperamoniémica [3] son bien conocidos. Sin embargo, son pocos los casos publicados de pacientes tratados con VPA (normalmente niños o adultos jóvenes) en los que se desarrolla un cuadro parkinsoniano asociado a deterioro cognitivo reversible tras su suspensión [5-7], a pesar de ser una complicación cuya prevalencia se estima en torno al 6% [6].

En nuestro caso nos encontramos ante una paciente de edad avanzada sin historia previa de epilepsia, en la que el tratamiento con VPA dio lugar a un parkinsonismo con notable agravamiento del deterioro cognitivo previo. Con la suspensión del antiepiléptico se logró la completa recuperación del cuadro motor, con una mejoría significativa del deterioro cognitivo hasta volver a la situación previa al inicio del tratamiento. El mecanismo por el cual se produce este complejo trastorno se desconoce, si bien se han planteado diversas hipótesis, como un trastorno en el sistema gabérgico de los ganglios basales [8] o una afectación de las neuronas dopaminérgicas y de los sistemas no dopaminérgicos [6]. Si bien es un efecto adverso más frecuente en niños o adultos jóvenes, es preciso considerar una mayor vulnerabilidad en los pacientes ancianos donde una alteración del metabolismo, una mayor sensibilidad a los metabolitos tóxicos o una altera-