

Trabajos de Revisión

Alteraciones en el Control Autonómico en Epilepsia

Enzo Rivera T., Juan Idiáquez C.

Serv. de Neurología, Hosp. Carlos Van Buren y Cátedra de Neurología, Fac. de Med., U. de Valparaíso.

enzo.rivera@vtr.net

SUMMARY

In the patients with epilepsy seizures changes of the autonomous function exist, many of them described especially in epilepsies of the temporary lobe. They have been related with the pathogenic factors of arrhythmias, sudden death and edema lung neurogenic.

The place of control of the cardiovascular answers in the CNS is denominated central autonomous net. Inside this, the insular bark is considered the most important area together with the central nucleus of the tonsil and some structures of the Para ventricular and dorsomedial nuclei, and lateral area. Numerous roads connect these centers with those of the shaft CNS and areas midles temporofrontales.

Numerous works have been published that correlate these changes with the localization and laterality of the lesion, crisis type and drugs that the patients receive.

RESUMEN

En los pacientes con epilepsia existen cambios ictales e interictales de la función autonómica, muchos de ellos descritos especialmente en epilepsias del lóbulo temporal (ELT). Ellos se han relacionado con la patogenia de arritmias, muerte súbita y edema pulmonar neurogénico 1,2,3.

El sitio de control de las respuestas cardiovasculares en el encéfalo se denomina red autonómica central. Dentro de ésta, la corteza insular se considera el área más importante junto con el núcleo central de la amígdala y algunas estructuras del hipotálamo (núcleos paraventricular y dorsomedial y área lateral). Numerosas vías conectan estos centros con los del tallo encefálico y áreas mesiales temporo-frontales 4.

Se han publicado numerosos trabajos que correlacionan estos cambios con la localización y lateralidad de la lesión, tipo de crisis y fármacos que reciben los pacientes.

INTRODUCCION

En los pacientes con epilepsia existen cambios ictales e interictales de la función autonómica, muchos de ellos descritos especialmente en epilepsias del lóbulo temporal (ELT). Ellos se han relacionado con la patogenia de arritmias, muerte súbita y edema pulmonar neurogénico (1, 2, 3).

El sitio de control de las respuestas cardiovasculares en el encéfalo se denomina **red autonómica central**. Dentro de ésta, la corteza insular se considera el área más importante junto con el núcleo central de la amígdala y algunas estructuras del hipotálamo (núcleos paraventricular y dorsomedial y área lateral). Numerosas vías conectan estos centros con los del tallo encefálico y áreas mesiales temporo-frontales (4).

Se han publicado numerosos trabajos que correlacionan estos cambios con la localización y lateralidad de la lesión, tipo de crisis y fármacos que reciben los pacientes. La evidencia empírica y experimental no ha definido si, en base a estos cambios, pudiera distinguirse distintos subtipos de ELT.

Para el estudio de la función autonómica se han diseñado técnicas sencillas, estandarizadas y no invasivas que permiten de manera confiable y segura obtener datos de la función cardiovascular. Algunas de estas pruebas, y la vía de su reflejo, son:

Tabla 1
Vía del reflejo Autonómico

PRUEBA	AFERENTE	CENTRAL	EFERENTE
Cambio postural de la P. A.	Barorreceptor Carotídeo	Tallo encefálico	Vía simpática pre y post ganglionar
Respiración Máxima	X par	Bulbo	X par
Valsalva	Barorreceptor	Tallo encefálico	X par y vía simpática
Indice 30:15	Barorreceptor Reflejo muscular	Tallo encefálico	X par y vía simpática
Variación F. C.	X par	Tallo encefálico	X par y vía simpática

CAMBIOS AUTONOMICOS INTERICTALES

Aún cuando algunos estudios no han demostrado diferencias en la función cardiovascular entre pacientes epilépticos y controles, otros han reportado alteraciones en la regulación de la frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA) con el cambio postural, reflejo presor del frío y el reflejo al hielo facial (5, 6, 7). De forma relevante se debe mencionar la disminución de la variabilidad de la FC monitorizada en reposo, actividad, en decúbito y de pie (medido a través del análisis de densidad espectral), en comparación con sujetos sanos y pacientes con ELT bien controlada, hallazgos que se han asociado a aumento del riesgo de arritmias cardíacas (6, 7).

Druschky (8) ha demostrado anomalías interictales en la inervación cardíaca simpática postganglionar mediante SPECT-MIGB, que se explicaría por el fenómeno de degeneración transináptica postganglionar. La hipersensibilidad secundaria de los receptores β-adrenérgicos, podría contribuir a incrementar el riesgo de arritmias cardíacas y aún de muerte súbita.

CAMBIOS AUTONOMICOS ICTALES

Taquicardia Ictal

Este fenómeno se conoce por lo menos desde mediados del siglo pasado, en que Penfield, en 1941, lo reportó en un paciente con ELT. La literatura desde entonces ha señalado que se encuentra hasta en el 100% de las crisis dependientes del lóbulo temporal y es mucho más frecuente que la bradicardia ictal 9,10.

Los cambios más frecuentemente observados (39% de las crisis), ocurrieron cerca del final de la descarga eléctrica electroencefalográfica.

Documentar una taquicardia ictal puede ser una herramienta clínica útil para diferenciar, por ejemplo, una crisis epiléptica genuina de una pseudocrisis (11).

Bradicardia Ictal

Descrita por primera vez en 1906 por Russell, quien observó cese del pulso durante la crisis convulsiva de un hombre joven. Desde entonces se han reportado más de 60 casos de bradicardia o asistolía ictal. De ellas el 80% se presentó en pacientes con ELT12. De modo inverso, se encontraría hasta en el 6% de las crisis parciales complejas.

En otra revisión, Tinuper¹³ señala que el 76% de las bradicardias correspondieron a crisis del lóbulo temporal o frontotemporales, con mayor proporción en el hemisferio izquierdo (26:19). Esta diferencia fue también observada en estudios experimentales y de estimulación intraoperatoria, los que sugieren una asimetría en el control suprabulbar de la función autonómica. Así, descargas sobre la corteza insular izquierda inducen bradicardia e hipotensión, mientras que a derecha provocan taquicardia e hipertensión. Esto es consistente con la administración intra-carotídea de amobarbital, que produce taquicardia si se inyecta en el lado izquierdo y bradicardia en el

lado opuesto.

Documentar una bradicardia ictal es relevante por dos razones: para prevenir eventos potencialmente fatales por una parte, y para evitar el uso de fármacos - especialmente anticonvulsivantes como la carbamazepina-, con conocidos efectos colaterales sobre la conducción cardíaca.

INFLUENCIA DE LOS FARMACOS ANTI-EPILEPTICOS (FAE)

Además del trastorno inducido por la misma crisis epiléptica, los FAE pueden afectar la regulación cardiovascular ictal e interictal en los pacientes, especialmente con carbamazepina.

La fenitoína tiene propiedades antiarrítmicas y deprime la hiperactividad simpática cardíaca. Por el contrario, la carbamazepina aumenta el tono simpático del sistema nervioso autónomo. Se sabe además, que enlentece la conducción auriculoventricular y aumenta el riesgo de arritmias. De hecho, la muerte súbita en epilépticos se encuentra sobrerrepresentada en pacientes tratados con ella, particularmente en aquellos con niveles plasmáticos sobre lo recomendado (5, 7, 12).

La carbamazepina actúa bloqueando los canales de sodio voltaje-dependientes tanto en el SNC como en el sistema excitoconductor cardíaco, y pueden clínicamente diferenciarse dos grupos de pacientes según la forma que adopta su influencia en la regulación autónoma cardíaca: por una parte existen pacientes que desarrollan taquicardia sinusal en el contexto de una sobredosis masiva del medicamento y por otra, pacientes generalmente ancianos, que presentan bradiarritmias o retardos de la conducción AV asociados a niveles dentro del rango terapéutico o ligeramente elevados.

En el período interictal, los pacientes tratados con carbamazepina, pero no aquellos tratados con fenitoína o ácido valproico, presentan reducción de la respuesta cardíaca a las maniobras de respiración voluntaria máxima (esto es, variabilidad de la FC y PA) y a la respuesta presora al frío y Maniobra de Valsalva (6, 7).

En voluntarios sanos tratados con carbamazepina también se han descrito alteraciones en algunas de las

pruebas, como la del cambio postural y presora al frío (5).

Durante el sueño, las fluctuaciones fisiológicas de la actividad autónoma cambian con la abrupta suspensión o disminución de este anticonvulsivante, alterando el balance simpaticovagal e inclinándolo hacia la predominancia del primero, influencia que durante el patrón respiratorio del sueño podría llegar a desencadenar una apnea central y eventualmente la muerte. Hennessy lo señala como el mecanismo más probable de la SUDEP, que junto a fenómenos de isquemia miocárdica y hemorragia subendocárdica serían eventos más frecuentes que la arritmia en la génesis de la muerte súbita (14, 15).

Se han descrito algunos casos en la literatura en que la carbamazepina ha inducido hipertensión arterial, algunos de ellos jóvenes sin factores de riesgo, cuyo manejo ha sido difícil hasta la suspensión del anticonvulsivante. No está clara la causa de este efecto que, entre otros, se ha vinculado a alteraciones en el control noradrenérgico central (16, 17, 18).

CONCLUSION

Existen evidencias suficientes para plantear que en la Epilepsia del Lóbulo Temporal las estructuras anatómicas involucradas en el control autónomo central son afectadas. De este trastorno funcional resultan principalmente variaciones del ritmo cardíaco que se expresan por taquicardia ictal y menos frecuentemente por bradicardia y arritmias, incluso con asistolía. Es conocido que algunos FAE (por ejemplo, carbamazepina) pueden alterar la función autónoma. En este sentido, es importante que en el momento de su prescripción se consideren dichos efectos.

Existen métodos no invasivos para medir el funcionamiento del sistema nervioso simpático y parasimpático en estos pacientes, los cuales han evidenciado una hiperactividad simpática en el período ictal de las Epilepsias del Lóbulo Temporal.

Futuros estudios podrán determinar si el comportamiento de la función autónoma en el período interictal puede predecir el trastorno autónomo ictal, y de este modo poder prevenir posibles eventos cardiopulmonares potencialmente fatales.

REFERENCIAS

1. S. Tigarán, H. Molgaard, R. McClelland, M. Dam, A.S. Jaffe. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003; 60: 492-95.
2. S.M. Oppenheimer, D.F. Cecchetto, V.C. Hachinski. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513-19.
3. P.L. Shraeder, C.M. Lathers. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Res* 1989; 3: 55-62.
4. E.E. Benarroch. Overview of the organization of the central autonomic network. In: *Central autonomic network*. Armonk (NY): Futura Publishing; 1997, p. 3-28.
5. O. Devinsky, K. Perrine, W.H. Theodore. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(1): 199-204.
6. J.I.T. Isojärvi, H. Ansakorpi, K. Suominen, U. Tolonen, M. Repo, V. Myllylä. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (4): 420-6.
7. H. Ansakorpi, J.T. Korpelainen, K. Suominen, U. Tolonen, V. Myllylä, J.I.T. Isojärvi. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000, 41(1): 42-7.
8. A. Druschky, M.J. Hilz, P. Hopp, G. Platsch, M. Radespiel-Tröger, K. Druschky, T. Kuwert, H. Stefan, B. Neundörfer. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I] metaiodobenzyl-guanidine-SPECT. *Brain* 2001; 124: 2372-82.
9. H. Ansakorpi, J.T. Korpelainen, H.V. Huikuri, U. Tolonen, V.V. Myllylä, J.I.T. Isojärvi. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *JNNP* 2002; 72: 26-30.
10. R. Massetani, G. Strata, R. Galli, S. Gori, C.Gneri, U. Limbruno, D. Di Santo, M. Mariani, L. Murri. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia* 1997; 38 (3): 363-9.
11. C. Opherck, L.J. Hirsch. Ictal heart rate differentiates epileptic from non-epileptic seizures. *Neurology* 2002; 58: 636-8.
12. C.A. Galimberti, E. Marchioni, F. Barzizza, R. Manni, I. Sartori, A. Tartara. Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. *Epilepsia* 1996; 37 (8): 742-7.
13. P. Tinuper, F. Bisulli, A. Cerullo, R. Carcangiu, C. Marini, G. Pierangeli, P. Cortelli. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures. Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 2001; 124: 2361-71.
14. M.J. Hennessy, M.G. Tighe, C.D. Binnie, L. Nashef. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology* 2001; 57:1650-4.
15. A. Baharav, S. Kotagal, V. Gibbons, B.K. Rubin, G. Pratt, J. Karin, S. Askelrod. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995; 45: 1183-7.