



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

CAMBIOS PERIICTALES DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL Y NEOCORTICAL SEGÚN SU LATERALIDAD

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:
CAROLINA DOMÍNGUEZ RICO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. HORACIO SENTIES MADRID
Laboratorio de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. ANA LEONOR RIVERA LÓPEZ
Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, NOVIEMBRE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi esposo, gracias por apoyarme siempre.

Cambios peri-ictales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial y neocortical según su lateralidad

1. Marco Teórico y Antecedentes

Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica del cerebro caracterizada por una predisposición persistente a generar crisis no provocadas por ninguna agresión inmediata al sistema nervioso central y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de las recurrencias de las crisis (Fisher et al., 2005). La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la más frecuente por su topografía (66%) (Wiebe, 2000) y está asociada a una amplia variedad de manifestaciones clínicas.

La ELT puede inducir lesiones estructurales caracterizadas por la pérdida neuronal y esclerosis en la amígdala y el hipocampo (Margerison & Corsellis, 1966), dos estructuras que forma parte de la red autonómica central (*Central Autonomic Network -CAN-*), un sistema de regiones que están en control de las funciones autonómicas cardiovasculares (Palma & Benarroch, 2014).

De los pacientes con ELT, 30% desarrollan farmacorresistencia (Leal et al., 2019), la cual se define como el fracaso de dos fármacos anti-crisis (FAC) bien tolerados y elegidos apropiadamente (utilizados ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr libertad de crisis (Kwan et al., 2010). Los mecanismos que desarrollan alteraciones autonómicas en los pacientes con epilepsia no son del todo claros, pero se tiene la hipótesis

de que se produce como consecuencia de las descargas repetitivas en los centros autonómicos (Sevcencu & Struijk, 2010). Datos de estudios experimentales indican que la actividad epiléptica ictal e interictal se puede propagar desde el lóbulo temporal e interferir con funciones autonómicas (Dono et al., 2020).

Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la porción del sistema nervioso que se encarga de la regulación de las funciones viscerales involuntarias del organismo y es responsable de la homeostasis corporal y las respuestas de adaptación del organismo ante las variaciones del medio externo e interno (Gibbons, 2019). Clásicamente se divide al SNA según su función en sistema nervioso simpático y parasimpático. Debido a su amplia extensión a todos los órganos del cuerpo, el estudio de la función autonómica a menudo está vinculado a un órgano final de interés particular.

La distribución anatómica del SNA es compleja ya que involucra múltiples áreas del sistema nervioso central y periférico. A nivel encefálico el control autonómico se realiza a nivel hipotalámico (control de la homeostasis y adaptación) y del circuito límbico anterior que involucra a la ínsula (corteza primaria sensorial visceral con somatotopía), *cingulum* anterior y la amígdala (modulación de la eferencia autonómica y endócrina).

Lateralización del control autonómico

Varios estudios han sugerido una lateralización hemisférica del control de la función cardiovascular, se cree que tiene representación asimétrica en el cerebro, siendo el hemisferio derecho el que modula predominantemente el tono simpático (TS) y el hemisferio izquierdo modula el tono parasimpático (TP) (Shimmura et al., 2019). La estimulación del lóbulo temporal derecho produce taquicardia inicial abrupta seguida de disminución rápida en la frecuencia cardíaca (FC) o incremento lento sostenido de la misma y disminución de la variabilidad de la FC (VFC), mientras que la estimulación del lóbulo temporal izquierdo produce un aumento en la FC y la VFC de manera preictal, ictal y postictal (Oppenheimer et al., 1992). La taquicardia ictal puede ser desencadenada mediante activación del SNA del lado derecho: ínsula derecha y el lóbulo temporal derecho (Zamrini et al., 1990), mientras que la estimulación de la ínsula izquierda produce bradicardia. Sin embargo, aún no está claro si modificaciones en la actividad eléctrica cerebral como la que ocurre por las descargas epilépticas interictales puedan influenciar el funcionamiento cardíaco con relación a un hemisferio específico.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La VFC es una herramienta útil para la detección del balance simpático/parasimpático (BSP) del SNA influenciado por una variedad de estímulos internos y externos (*"Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996*). La VFC se refiere a los cambios en el

intervalo R-R entre cada latido, refleja el control simpático y parasimpático de la FC. La medición de la VFC se lleva a cabo a través de varios métodos por medio de la evaluación del electrocardiograma (ECG). Usualmente se utiliza Holter de 18-24 hrs o 5 min de ECG obtenidos en condiciones estandarizadas evitando cualquier influencia de estímulos externos que afecten el tono del SNA (Myers et al., 2018).

Una variedad de estímulos internos y externos pueden cambiar el BSP. Ejemplo de ello son la edad, ya que la VFC disminuye alrededor de un 15% cada 10 años, el sexo (probablemente por cuestiones hormonales) puesto que las diferencias entre hombres y mujeres disminuyen después de la menopausia, condiciones no cardíacas como endocrinopatías, particularmente la *Diabetes mellitus* y las patologías de la tiroides, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y los medicamentos y procedimientos invasivos que alteran la función cardíaca y nerviosa o como respuesta al estrés físico o mental, y las enfermedades cardíacas o no cardíacas (*"Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996*).

Las aplicaciones clínicas del estudio de la VFC incluyen el establecer el riesgo de mortalidad postinfarto y la detección temprana de neuropatía autonómica en pacientes con *Diabetes mellitus*. El desbalance del SNA, con un TS incrementado y un TP disminuido, se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad cardíaca por lo que esta herramienta se ha convertido en un instrumento útil para la predicción del pronóstico en muchos desórdenes neurológicos.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con epilepsia

Los pacientes con epilepsia suelen presentar alteraciones en el BSP, con una VFC disminuida (disminución del TP) (Tomson et al., 1998). Los cambios en la VFC durante el periodo interictal pueden estar relacionados con cambios estructurales en los centros autonómicos, que continuamente son estimulados o inhibidos por las crisis repetidas. Los pacientes con epilepsia con menos de una crisis por mes, no mostraron cambios en la VFC, sugiriendo que las crisis repetitivas o la polifarmacia en los pacientes con epilepsia farmacorresistente puedan tener un papel importante en el decremento de la VFC en el periodo interictal (Lotufo et al., 2012).

Se ha reportado que los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan una disfunción autonómica representada por la disminución de la VFC cuando se comparan con pacientes controlados. Los cambios en la VFC son más pronunciados en pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas comparados con quienes presentan crisis focales (Arbune et al., 2020). Por otro lado, también se ha encontrado una disfunción autonómica hasta 5-6 hrs después de la crisis.

Un estudio secundario de datos encontró menor VFC en pacientes con epilepsia, que sugiere un desbalance autonómico por un decremento del TP, de la cual se ha asociado con incremento en el riesgo de arritmias y mortalidad. Se ha reportado el deterioro de la VFC precedente en los pacientes que presentan muerte súbita inesperada en epilepsia (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy -SUDEP-*) (Baysal-Kirac et al., 2017).

Se han reportado cambios estructurales relacionados con SUDEP en el hipocampo y giro parahipocampal del lado derecho (Wandschneider et al., 2015), sugiriendo que el desbalance autonómico presente en SUDEP pueda estar asociado al hemisferio derecho.

Antecedentes

En una revisión sistemática y metaanálisis del 2011, se revisaron 30 estudios, y encontraron que los pacientes con epilepsia presentaron menor TP. Por otro lado, al comparar pacientes con epilepsia en tratamiento vs pacientes sin tratamiento no encontraron diferencias estadísticamente significativas pero si una tendencia tener valores menores de VFC en los pacientes con tratamiento, sugiriendo un efecto por la farmacoterapia o la duración de la enfermedad (Lotufo et al., 2012). En cuanto a los pacientes farmacorresistentes y controlados no se encontraron diferencias, aunque esto puede deberse a la escasa población incluida. Sin embargo, los estudios incluidos en el metaanálisis tenían poblaciones de estudio muy heterogéneas en cuanto a edad, síndromes epilépticos, intervenciones terapéuticas, etc.

Un estudio transversal del 2016, valoró pacientes con diagnóstico reciente de ELT sin tratamiento, se incluyeron 14 pacientes y se analizaron 20 crisis (10 con ZE en el lóbulo temporal del lado derecho y 10 del izquierdo). Se realizó una evaluación de VFC en el periodo inter-, pre-, ictal, y postictal durante un videoelectroencefalograma (VEEG). Encontraron que la VFC era significativamente menor durante el periodo ictal comparado con el resto. Las crisis con ZE en el lóbulo temporal izquierdo presentaron un menor TP durante la crisis al compararlo con el periodo interictal, mientras que las crisis con ZE en el

lóbulo temporal derecho se observó un menor TP en el periodo preictal al compararlo con el resto de los periodos (Romigi et al., 2016). No describen si la ELT era mesial (ELTM) o neocortical (ELTN).

Otro estudio observacional prospectivo del 2014, incluyó 47 pacientes con epilepsia farmacorresistente monitoreados con VEEG para protocolo de cirugía de epilepsia o caracterización de crisis. Se analizaron 57 crisis, correlacionando el inicio eléctrico con los hallazgos de imagen de resonancia magnética (IRM). El análisis mostró un incremento en el TS y disminución del TP durante la crisis. Al estratificar los grupos según su localización (temporal y extratemporal) y lateralidad (derecha o izquierda) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Jaychandran et al., 2016). Los estudios lateralizados a la izquierda mostraron un incremento de la VFC mientras que en las crisis con lateralización derecha mostró una caída.

En el 2018 Kenneth A. Myers et al., publicaron una revisión crítica sobre las aplicaciones de la medición de la VFC en epilepsia y encontraron que los pacientes adultos con ELT presentan valores menores de VFC, sugiriendo un cambio hacia la dominancia simpática cuando se comparan contra controles sanos. Los trastornos autonómicos parecen ser más severas en pacientes con farmacorresistencia o esclerosis hipocámpal, aunque los estudios de cambios peri-ictales de la VFC no son completamente consistentes (Myers et al., 2018). Concluyeron que existe una falta de protocolos estandarizados para la medida y reporte de la VFC en pacientes con epilepsia y proponen el análisis de la VFC en periodos de 5 minutos.

2. Planteamiento del Problema

La epilepsia es un problema de salud pública por su alta prevalencia (1.5% población mexicana). La ELT es la más frecuente por su topografía (66%) y el 30% de estos pacientes desarrollarán farmacorresistencia. El descontrol de crisis de forma crónica produce pérdida neuronal y esclerosis de estructuras ampliamente relacionadas con el control del SNA a nivel central (amígdala).

El desarrollo de alteraciones cardiovasculares y disminución de la VFC predispone a la generación de arritmias cardíacas lo cual aumenta la probabilidad de presentar SUDEP.

Aunque se ha descrito ampliamente los cambios interictales en la VFC, se conoce muy poco de los cambios peri-ictales pues los escasos estudios no son completamente consistentes. Estos estudios no consideran los efectos de la lateralidad de la actividad epiléptica hemisférica y no diferencian entre los pacientes con ELTM o ELTN, lo cual podría ser un factor confusor por la diferente relación de estas estructuras con el SNA por lo que se requiere un estudio que haga esta diferenciación.

3. Justificación

Este estudio pretende comparar los cambios peri-ictales de la VFC en pacientes con ELT diferenciándolos por la ubicación de la zona epileptógena (ZE) ya que los estudios previos suelen agrupar a todos los pacientes con ELT sin considerar la localización de la ZE y tenemos la hipótesis de que los cambios en la VFC inducidos por las crisis epilépticas dependen del sitio de la ZE y puede ser una herramienta útil para lateralizar las crisis. La clínica de epilepsia del INCMNSZ cuenta con una población suficiente para cumplir con la muestra requerida para realizar este estudio.

El estudio de la VFC en pacientes con epilepsia es relevante para obtener información sobre los mecanismos fisiopatológicos, lo cual es cardinal para la prevención y reducción de la incidencia de SUDEP.

Al ser un estudio retrolectivo no confiere riesgos para los pacientes y busca obtener información de apoyo para la toma de decisiones terapéuticas para disminuir su riesgo de SUDEP.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias de los cambios peri-ictales de la VFC en los pacientes con ELTM farmacorresistente en comparación con los de ELTN y de acuerdo con su lateralidad?

5. Hipótesis

- ✓ Los pacientes con ELT derecho presentan valores menores de la VFC comparados con los pacientes con ELT izquierdo en los distintos periodos peri-ictales.
- ✓ Los pacientes con EMLT presentan una menor VFC que los pacientes con ELTN en los distintos periodos peri-ictales.

6. Objetivos

Objetivo General: Determinar si existen diferencias en los cambios peri-ictales de la VFC en los pacientes con ELTM vs ELTN farmacorresistentes según su lateralidad.

Objetivos Específicos:

- ✓ Describir las características basales de los 4 grupos de estudio.
- ✓ Describir y comparar la VFC entre el periodo inter, pre, ictal y postical de cada grupo.
- ✓ Identificar si existen diferencias en la VFC entre los pacientes con ZE en el hemisferio derecho e izquierdo.
- ✓ Comparar la VFC entre pacientes con ELTM y ELTN.
- ✓ Determinar si la VFC puede ser una herramienta útil para determinar la lateralidad de la ZE en pacientes con descargas de áreas profundas.

7. Metodología

Se trata de un estudio transversal analítico retrolectivo, que se llevó a cabo en pacientes atendidos en consulta de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con diagnóstico de ELT farmacorresistente en protocolo para cirugía a quienes se les haya realizado un VEEG en el Laboratorio de Neurofisiología clínica.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para diferencia de medias de grupos dependientes dado que se compararía la VFC del mismo grupo en las distintas fases del periodo peri-ictal y los datos de la literatura que podíamos usar de referencia eran escasos:

- ✓ $Z\alpha = 2.58$
- ✓ $Z\beta = 1.65$
- ✓ $S = 118.325$
- ✓ $d = 176.05$

$$n_c = n_e = \frac{\left(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \right)^2 * S^2}{d^2} = \frac{(2.58 + 1.65)^2 * 118.325^2}{176.05^2} = 8.98 \rightarrow 9 \text{ pacientes por grupo}$$

Considerando nuestra pregunta de investigación, tendremos 4 grupos a comparar: pacientes con EMLT del lado derecho, pacientes con EMLT del lado izquierdo, pacientes con ELTN del lado derecho y pacientes con ELTN del lado izquierdo; lo cual nos daría un tamaño de muestra total de 36 pacientes que se seleccionaran mediante un muestreo aleatorio simple.

Criterios de Inclusión:

- ✓ Pacientes con epilepsia farmacorresistente.
- ✓ Pacientes con ELTM demostrada con IRM.
- ✓ Pacientes con ELTN.
- ✓ Sexo masculino.

- ✓ Edad entre 18 y 50 años.

Criterios de Exclusión:

- ✗ Pacientes fumadores.
- ✗ Pacientes con diagnóstico previo de cardiopatía, *Diabetes mellitus* o disautonomía
- ✗ Consumo de antiarrítmicos.

Criterios de Eliminación:

- ✗ Pacientes con expediente incompleto.

Se realizó la revisión de un total de 522 expedientes de los pacientes de la consulta de epilepsia del INCMNSZ y se clasificaron según su diagnóstico en: 412 con otro tipo de epilepsias, por lo que no eran seleccionables, 14 con ELTN del lado derecho y 17 del lado izquierdo, 52 con ELTM del lado derecho y 27 del lado izquierdo. Se determinó que pacientes cumplían con los criterios de inclusión y se realizó un muestreo aleatorio de los últimos 4 grupos para elegir la muestra con un total de 36 pacientes.

Se recuperaron del archivo los registros de VEEG. El registro encefalográfico se hizo mediante electrodos de superficie distribuidos de acuerdo con el sistema internacional 10-20, el registro simultáneo de ECG se realizó con 2 electrodos de superficie en el tórax anterior. El VEEG fue evaluado por un epileptólogo para determinar el inicio y fin de las crisis registradas y la lateralidad de las descargas. Para el análisis de la VFC se extrajo el registro del ECG de la siguiente manera:

- Interictal: 5 min de registro de ECG en reposo al menos 12 hrs después de la última crisis.
- Preictal: 5 min de registro de ECG inmediatamente previos al inicio de la crisis.
- Ictal: Registro de ECG durante toda la crisis. (duración variable).
- Postictal: 5 minutos de registro de ECG inmediatamente después del término de la crisis.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las características basales de la población de estudio se utilizaron promedio y desviación estándar ya que los datos cumplieron con una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilks, los datos que no cumplieron con una distribución normal se reportan con mediana y rango intercuartil. Las variables cualitativas se reportan en proporciones. Para el análisis de la VFC (intervalo R-R) usamos sesgo y curtosis (Rivera et al., 2016).

Para el análisis bivariado se realizó ANOVA de 1 factor para establecer las diferencias de medias de las variables cuantitativas entre los 4 grupos de estudio, para el análisis de las variables categóricas se utilizó Chi 2. Usamos la prueba de ANOVA de medidas repetidas para comparar la VFC en periodo inter, pre, ictal, postictal de cada grupo de estudio. Finalmente se calculó la prueba de ANCOVA ajustada por las variables de IMC y tipo de FAC para el análisis multivariado.

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 28 y se consideró significancia estadística IC 95% alfa 0.05.

8. Resultados

Se estudiaron 36 pacientes del sexo masculino que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de los sujetos estudiados al momento de realizar el VEEG fue de 32.6 ± 11.7 años, la edad al inicio de la enfermedad fue de 12.8 ± 6.5 años y, $19.8 + 13.1$ años de evolución de la enfermedad. La frecuencia de crisis al mes tuvo una mediana de 12 con rango intercuartil de 23, (rango min: 2, máx: 300). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando se compara la edad al momento del estudio, edad de inicio de crisis, años de evolución de la enfermedad, tipo de crisis o frecuencia de crisis al mes, aunque esta última sí muestra una tendencia a un mayor número de crisis en pacientes con ELTN. Se presentan los resultados de las características basales de dichos pacientes en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con ELT farmacorresistente

	ELTM DER	ELTM IZQ	ELTN DER	ELTN IZQ	<i>p</i>
Edad (años \pm DE)	31 \pm 8.05	35.7 \pm 15.5	38.5 \pm 6.56	31.8 \pm 13.1	0.906
Edad inicio de crisis (años \pm DE)	13.7 \pm 10.0	9.0 \pm 7.04	18.5 \pm 4.43	17.5 \pm 6.24	0.566
Años de evolución (años \pm DE)	17.3 \pm 8.49	26.7 \pm 18.0	20.0 \pm 3.16	14.3 \pm 1.53	0.498
Tipo de crisis					
Focal sin desconexión (%)	33.3	55.5	44.4	66.7	0.655
Focal con desconexión (%)	88.8	77.7	33.3	55.6	0.478
CFSG (%)	88.8	55.6	55.6	77.7	0.515
Frecuencia de crisis por mes (Mediana (RIQ))	12 (9)	8 (5.25)	34.5 (11.3)	33.5 (79.8)	0.076

Quando comparamos los 4 grupos estratificados según el tipo de FAC que utilizan (bloqueadores de canales de sodio) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2). Al comparar el índice de masa corporal (IMC) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque probablemente eso se deba al tamaño de la muestra.

Tabla 2. Análisis descriptivo de los pacientes con epilepsia según el tipo de FAC e IMC

	ELTM DER	ELTM IZQ	ELTN DER	ELTN IZQ	<i>p</i>
Tratamiento Farmacológico					
Numero de FACs (Mediana)	2	2	3	3	0.612
Bloqueadores de canales de Na (N)	9	6	4	4	0.515
IMC (Kg/m ² ± DE)	25.45 ± 2.53	29.48 ± 3.92	30.7 ± 2.89	25.54 ± 3.66	0.051
<30 (N)	8	6	2	7	0.131
>30 (N)	1	3	7	2	

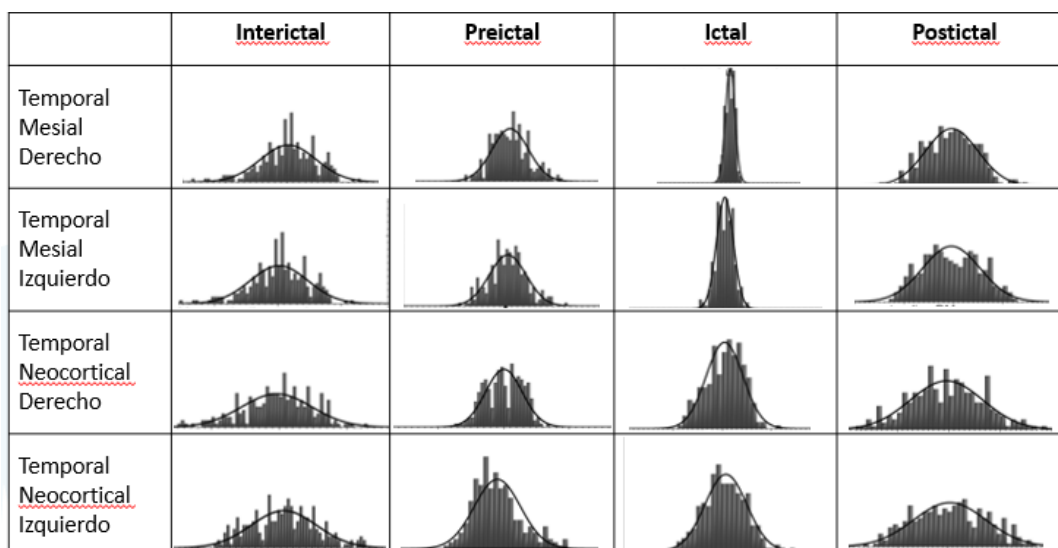
El análisis comparativo de la VFC en las distintas fases del periodo peri-ictal (tabla 3) muestra un descenso significativo en todas las fases en el periodo peri-ictal cuando lo comparamos con la medición basal (periodo interictal). Las alteraciones de la VFC son más evidentes en la fase ictal en todos los grupos, siendo más drásticas en los pacientes con ELTM del lado derecho.

Tabla 3. Análisis bivariado de la VFC pacientes con ELT en las distintas fases del periodo peri-ictal

	ELTM DER (1)	ELTM IZQ (2)	ELTN DER (3)	ELTN IZQ (4)	<i>p</i>	Post-hoc
Interictal (ms ± DE)	795 ± 4.49	841 ± 2.02	860 ± 8.28	825 ± 7.48	<.001	1 vs 2 (0.000) 1vs 3 (0.000) 1 vs 4 (0.001)
Preictal (ms ± DE)	798 ± 37.9	833 ± 2.42	823 ± 3.66	834 ± 6.26	<.001	2vs1 (0.001) 2vs3 (0.029) 2vs4 (1.00)
Ictal (ms ± DE)	672 ± 13.5	708 ± 3.58	747 ± 7.20	713 ± 3.62	<.001	3vs4 (0.007)
Postictal (ms ± DE)	742 ± 4.71	760 ± 2.79	782 ± 3.43	752 ± 1.76	<.001	

En la Figura 1 se muestran los histogramas de la VFC en los pacientes de los 4 grupos en las distintas fases del periodo peri-ictal. Podemos observar como se pierde la VFC (curvas mas altas) es decir que la dinámica cardiovascular se vuelve más rígida durante el periodo ictal en comparación con el resto de los periodos. Al comparar entre grupos podemos ver que hay una mayor disminución de la VFC en los pacientes con ELTM del lado derecho (*p*: 0.001).

Figura 1. Histogramas de la VFC en las distintas fases del periodo peri-ictal.



9. Discusión

Pudimos observar que los parámetros de VFC son menores en los pacientes estudiados si los comparamos con los valores de referencia en población sana como se describe en estudios previos (Tomson et al., 1998). Otras variables como el tiempo de evolución de la epilepsia, número de FAC parecen estar relacionadas con disminución de la VFC (Lotufo et al., 2012).

El uso de FAC bloqueadores de sodio no mostro diferencias estadísticamente significativas en la VFC cuando se comparaba con pacientes que tomaban otro tipo de FAC en nuestra población de estudio. Por otro lado, los pacientes con un IMC >30 muestran una tendencia a presentar una menor VFC, aunque no alcanza la significancia estadística ($p=0.06$).

Los pacientes con ELT derecha muestran un TP reducido ($p=0.01$) el cual es más evidente en ELTM ($p=0.001$) y dada la organización hemisférica del SNA central las manifestaciones autonómicas (VFC) durante las crisis de epilepsia pueden proveer información sobre la lateralización de la ZE.

10. Limitaciones

El cálculo de la muestra se hizo en base al análisis bivariado por lo que probablemente sea insuficiente para el análisis multivariado. Este estudio no contempla pacientes del sexo femenino ni las comorbilidades psiquiátricas que pueden presentar los

pacientes además de la carga alostática que conlleva la enfermedad, lo cual puede ser una limitante en nuestros resultados.

11. Conclusiones

Las descargas epilépticas tienen influencia sobre áreas cerebrales que participan en el control del SNA como lo son el hipocampo y la amígdala, ubicados en la región mesial del lóbulo temporal.

Los resultados de este trabajo pueden ser potencialmente aplicados a la determinación la lateralidad de la ZE en áreas profundas difíciles de ubicar en pacientes que son estudiados para cirugía, así como para la identificación del riesgo de SUDEP.

Se requieren mayores estudios en muestras más grandes para lograr un análisis multivariado de aquellos factores que pueden influir en la VFC de estos pacientes, que no fueron explorados en este estudio, como por ejemplo las comorbilidades psiquiátricas.

12. Bibliografía

- Arbune, A. A., Jeppesen, J., Conradsen, I., Ryvlin, P., & Beniczky, S. (2020). Peri-ictal heart rate variability parameters as surrogate markers of seizure severity. *Epilepsia*, *61 Suppl 1*, S55-s60. <https://doi.org/10.1111/epi.16491>
- Baysal-Kirac, L., Serbest, N. G., Şahin, E., Dede, H., Gürses, C., Gökyiğit, A., Bebek, N., Bilge, A. K., & Baykan, B. (2017). Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, *71*(Pt A), 60-64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.018>
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*, *160*, 407-418. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00027-8>
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Eur Heart J*, *17*(3), 354-381.
- Jaychandran, R., Chaitanya, G., Satishchandra, P., Bharath, R. D., Thennarasu, K., & Sinha, S. (2016). Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res*, *125*, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.013>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Leal, A., Pinto, M., Henriques, J., Graca Ruano, M. D., de Carvalho, P., & Teixeira, C. (2019). Preictal Time Assessment using Heart Rate Variability Features in Drug-resistant Epilepsy Patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, *2019*, 6776-6779. <https://doi.org/10.1109/embc.2019.8857897>
- Lotufo, P. A., Valiengo, L., Benseñor, I. M., & Brunoni, A. R. (2012). A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *53*(2), 272-282. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x>
- Margerison, J. H., & Corsellis, J. A. (1966). Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with

- particular reference to the temporal lobes. *Brain*, 89(3), 499-530.
<https://doi.org/10.1093/brain/89.3.499>
- Myers, K. A., Sivathamboo, S., & Perucca, P. (2018). Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia*, 59(12), 2169-2178. <https://doi.org/10.1111/epi.14587>
- Oppenheimer, S. M., Gelb, A., Girvin, J. P., & Hachinski, V. C. (1992). Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, 42(9), 1727-1732.
<https://doi.org/10.1212/wnl.42.9.1727>
- Palma, J. A., & Benarroch, E. E. (2014). Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology*, 83(3), 261-271.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000605>
- Rivera, A. L., Estañol, B., Sentíes-Madrid, H., Fossion, R., Toledo-Roy, J. C., Mendoza-Temis, J., Morales, I. O., Landa, E., Robles-Cabrera, A., Moreno, R., & Frank, A. (2016). Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability in the Time Domain in Patients with Recent and Long-Standing Diabetes Mellitus. *PLoS One*, 11(2), e0148378.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148378>
- Romigi, A., Albanese, M., Placidi, F., Izzi, F., Mercuri, N. B., Marchi, A., Liguori, C., Campagna, N., Duggento, A., Canichella, A., Ricciardo Rizzo, G., Guerrisi, M., Marciani, M. G., & Toschi, N. (2016). Heart rate variability in untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy: Evidence for ictal sympathetic dysregulation. *Epilepsia*, 57(3), 418-426. <https://doi.org/10.1111/epi.13309>
- Sevcencu, C., & Struijk, J. J. (2010). Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 725-737. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x>
- Shimmura, M., Uehara, T., Ogata, K., Shigeto, H., Maeda, T., Sakata, A., Yamasaki, R., & Kira, J. I. (2019). Higher postictal parasympathetic activity following greater ictal heart rate increase in right- than left-sided seizures. *Epilepsy Behav*, 97, 161-168.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.026>
- Tomson, T., Ericson, M., Ihrman, C., & Lindblad, L. E. (1998). Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 30(1), 77-83. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(97\)00094-6](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(97)00094-6)
- Wandschneider, B., Koepp, M., Scott, C., Micallef, C., Balestrini, S., Sisodiya, S. M., Thom, M., Harper, R. M., Sander, J. W., Vos, S. B., Duncan, J. S., Lhatoo, S., & Diehl, B. (2015). Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*, 138(Pt 10), 2907-2919. <https://doi.org/10.1093/brain/awv233>
- Wiebe, S. (2000). Epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 27 Suppl 1, S6-10; discussion S20-11. <https://doi.org/10.1017/s0317167100000561>
- Zamrini, E. Y., Meador, K. J., Loring, D. W., Nichols, F. T., Lee, G. P., Figueroa, R. E., & Thompson, W. O. (1990). Unilateral cerebral inactivation produces differential

left/right heart rate responses. *Neurology*, 40(9), 1408-1411.
<https://doi.org/10.1212/wnl.40.9.1408>