

Factores asociados a crisis epilépticas en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda.

Predictors of seizures in patients with acute cerebrovascular disease.

Cristopher Salirrosas-Alegría,¹ Firdusi Pereda-Vásquez²

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre el tipo de enfermedad vascular cerebral (EVC), la extensión de la lesión cerebral, la presencia de cardiopatía isquémica y/o fibrilación auricular; y las crisis epilépticas en pacientes con EVC aguda. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, de tipo casos y controles. Se estudiaron a los pacientes que presentaron crisis epilépticas luego de la EVC. Las variables fueron: crisis epilépticas, tipo de EVC, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y extensión de la lesión cerebral. Los datos tabulados se presentaron en cuadros de doble entrada con valores absolutos y relativos para la variable cuantitativa. Se determinó si existió asociación estadística significativa mediante la prueba Chi-cuadrado, se midió la fuerza de asociación usando el *odds ratio* y se construyó intervalos de confianza al 95%. Los factores con asociación significativa se analizaron mediante regresión logística múltiple. **Resultados:** Las crisis epilépticas se asociaron estadísticamente con EVC tipo hemorrágico y el compromiso de más de 1 lóbulo cerebral. No se encontró asociación estadística entre las crisis epilépticas y las variables cardiopatía isquémica y fibrilación auricular. **Conclusiones:** La EVC hemorrágica y el compromiso de más de un lóbulo cerebral son factores asociados a crisis epilépticas post-EVC.

PALABRAS CLAVE: Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, crisis epiléptica, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular.

SUMMARY

Objectives: To determine the association between type of stroke, extent of brain injury, ischemic heart disease, atrial fibrillation, and seizures in patients with acute stroke. **Material and Methods:** A case-control descriptive study. We studied patients who had seizures after stroke. The variables were: seizures, type of stroke, ischemic heart disease, atrial fibrillation and extent of brain injury. Tabulated data are presented in double-entry tables with absolute and relative values for the quantitative variable. We determined whether there was statistical association using Chi-square test, we measured the strength of association using odds ratios and confidence intervals at 95%. The significant associated factors were analyzed with logistic regression. **Results:** Seizures was statistically associated with hemorrhagic stroke and more than 1 injured lobe. No association was found with ischemic heart disease and atrial fibrillation. **Conclusions:** Hemorrhagic cerebrovascular disease and more than one injured lobe of the brain produced after cerebrovascular disease are predictors of seizures.

KEYWORDS: Brain ischemia, stroke, seizures, ischemic heart disease, atrial fibrillation.

¹ Médico residente de Psiquiatría, Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Profesor Principal de Neurología Clínica y de Semiología Neurológica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Coordinador Académico del Residentado de Neurología de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas son desórdenes de la actividad eléctrica cerebral que se manifiestan por un súbito trastorno físico o conductual, llamado paroxismo, cuya característica dependerá del área cerebral donde se origina (1).

La Enfermedad Cerebral Vascolar (EVC) aguda o ictus se produce como resultado de la obstrucción o ruptura de los vasos sanguíneos cerebrales, manifestándose en dos formas: isquemia o hemorragia (2-5). Si evaluamos las causas predisponentes para padecer epilepsia, encontramos que parte de ellas son idiopáticas, y que entre las causas conocidas, la EVC aparece como la más frecuente (6-8). Otros autores estudiaron la EVC como causa de epilepsia en el adulto mayor, y encontraron que ésta constituye alrededor del 50% de los casos (9-11).

La incidencia de crisis epilépticas en pacientes con EVC es variable, lo que se evidencia en las características y evolución de las crisis epilépticas según la patogenia, tipo de ictus, profundidad y topografía de la lesión (10,12-16). Conocer estos datos tiene en la actualidad una especial importancia debido al envejecimiento de la población, pues la incidencia de ictus como causa de epilepsia aumenta en los intervalos de edad más avanzada (17,18).

Estudios de población usando análisis multivariado han encontrado múltiples factores asociados la ocurrencia de crisis epiléptica posterior a un evento cerebrovascular, entre ellos: severidad del evento, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea (19-23). Berges et al (24) encontraron que la EVC hemorrágica es factor de riesgo de crisis epilépticas post EVC. Otros autores han encontrado como factores de riesgo el tamaño de la lesión (compromiso de más de un lóbulo), e infarto debido a embolismo cardiaco (2,4,25).

Las crisis convulsivas luego de producida la EVC pueden producir retraso de la recuperación o deterioro funcional de los pacientes, y requiere entonces, que se empleen el máximo de medidas diagnósticas y terapéuticas profilácticas anticonvulsivantes para prevenir desenlaces fatales (26,27). De ahí se desprende la importancia de identificar los pacientes que están en riesgo.

Se plantea el siguiente problema: ¿Cuáles son los factores pronósticos de las crisis epilépticas en pacientes con Enfermedad Vascolar Cerebral aguda?

El objetivo general del presente trabajo fue: determinar los factores asociados de crisis epilépticas en pacientes con EVC aguda; en particular, el tipo de EVC, extensión de la lesión cerebral, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y localización de la lesión cerebral.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio estuvo constituida por pacientes mayores de 45 años atendidos en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital Belén de Trujillo (HBT) durante el periodo junio 2002 - 2006 y que presentaron episodios de crisis epilépticas luego de la enfermedad vascular cerebral.

Se incluyó las historias clínicas de pacientes hospitalizados en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del HBT, mayores de 45 años que presentaron crisis epilépticas, evidenciadas por el personal de salud que trabaja en la Unidad de Ictus, desde el inicio de presentación del periodo agudo de EVC confirmado por examen tomográfico cerebral (TAC cerebral). Se excluyó a los pacientes hospitalizados que presentaron trastornos metabólicos, trastornos hidroelectrolíticos, diagnóstico previo de epilepsia, hematoma subdural posterior a traumatismo encéfalo craneano (TEC), tumores cerebrales, EVC de etiología infecciosa o sometidos a algún procedimiento neuroquirúrgico.

El presente estudio utilizó la totalidad de casos, existentes en el archivo del HBT que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y sus correspondientes controles, desde junio 2002 hasta junio 2006, siendo la muestra mínima necesaria para el presente trabajo de 40 casos y 120 controles ($r = 1:3$), determinada en el proyecto de investigación del presente estudio, según la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles (28).

Los datos tabulados se presentaron en cuadros de distribución simple y doble entrada con valores absolutos y relativos porcentuales. Para determinar si existe asociación entre el factor en estudio y las crisis epilépticas, se aplicó la prueba Chi-cuadrado para independencia de factores, con un nivel de significancia (p) $< 0,05$; así, si $p < 0,05$ la asociación será significativa, si $p < 0,01$ la asociación será muy significativa y si $p < 0,001$ la asociación será altamente significativa. Se midió la fuerza de asociación estadística para cada factor en estudio y las crisis epilépticas usando el *Odds Ratio* (OR). Se construyó intervalos

de confianza (IC) al 95%. Para determinar los factores que en forma conjunta se asocian a las crisis epilépticas se utilizó el análisis de Regresión Logística Múltiple para las variables significativas.

Todas las variables fueron categóricas nominales, siendo la variable dependiente: crisis epilépticas, y las variables independientes: tipo de EVC, extensión de la lesión cerebral, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

RESULTADOS

Con respecto al Tipo de EVC y crisis epilépticas (Tabla 1), del total de pacientes, 84 presentaron EVC hemorrágico y 116 presentaron EVC isquémico, las crisis epilépticas se presentaron en 32 pacientes con EVC hemorrágico y en 18 pacientes con EVC isquémico. Se encontró relación estadística significativa

entre la EVC hemorrágica y las crisis epilépticas ($p < 0,001$); OR: 3,350 (IC 95%: 1,717 – 6,536).

Con respecto a la extensión de la lesión cerebral y crisis epilépticas (Tabla 1), 94 presentaron compromiso de más de un lóbulo cerebral y 106 presentaron compromiso de un lóbulo o menos de un lóbulo cerebral, 32 pacientes con compromiso de más de un lóbulo cerebral y 18 pacientes con compromiso de un lóbulo o lóbulo cerebral convulsionaron. Se encontró relación estadística muy significativa entre el compromiso de más de un lóbulo cerebral y las crisis epilépticas ($p < 0,01$); OR: 2,523 (IC 95%: 1,301 – 4,895).

En relación a cardiopatía isquémica y crisis epilépticas (Tabla 1), 7 pacientes con cardiopatía isquémica convulsionaron. No se encontró relación estadística significativa entre cardiopatía isquémica y las crisis epilépticas ($p > 0,05$).

Tabla 1: Relación entre el tipo de EVC, extensión de la lesión cerebral, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y crisis epilépticas luego de la EVC. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. HBT 2002 - 2006.

	Crisis Epilépticas		Total	
	SÍ n (%)	NO n (%)		
EVC Hemorrágico	32 (38,1)	52 (61,9)	84 (100)	$\chi^2 = 13,246$; $p < 0,001$; OR = 3,350 IC 95% (1,717 – 6,536)
EVC Isquémico	18 (15,5)	98 (84,5)	116 (100)	
Más de un lóbulo cerebral	32 (34)	62 (66)	94 (100)	$\chi^2 = 7,735$; $p < 0,01$; OR = 2,523 IC 95% (1,301 – 4,895)
Un lóbulo cerebral	18 (17)	88 (83)	106 (100)	
Cardiopatía Isquémica	Sí 7 (20,6) No 43 (25,9)	27 (79,4) 123 (74,1)	34 (100) 166 (100)	$\chi^2 = 0,425$; $p > 0,05$; OR = 0,742 IC 95% (0,301 – 1,826)
Fibrilación Auricular	Sí 4 (23,5) No 46 (25,1)	13 (76,5) 137 (74,9)	17 (100) 183 (100)	$\chi^2 = 0,021$; $p > 0,05$; OR = 0,916 IC 95% (0,285 – 2,951)
Total	50	150	200	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del HBT.
EVC: Enfermedad vascular cerebral
HBT: Hospital Belén de Trujillo

Tabla 2. Regresión logística múltiple para los pacientes que presentaron crisis epilépticas luego de la EVC. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. HBT 2002 - 2006.

Variable	B	SE	W	P	OR	IC 95%	
						Mín	Máx
EVC hemorrágico	1,16	0,34	11,38	0,001	3,22	1,63	6,35
Extensión Lesión (> de 1 lóbulo)	0,87	0,34	6,27	0,012	2,39	1,20	4,73
Constante	-2,13	0,32	42,16	< 0,001			

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del HBT. B: Coeficiente de Regresión, SE: Error Estándar, W: Chi2
EVC: Enfermedad vascular cerebral
HBT: Hospital Belén de Trujillo

En relación a fibrilación auricular y crisis epilépticas (Tabla 1), 4 pacientes con fibrilación auricular convulsionaron. No se encontró relación estadística significativa entre fibrilación auricular y las crisis epilépticas ($p > 0,05$).

Se realizó el análisis de regresión logística múltiple (Tabla 2) para las variables estadísticamente significativas tipo de EVC ($p = 0,001$; OR = 3,22 IC: 1,63 – 6,35) y *extensión de la lesión cerebral* ($p = 0,012$; OR = 2,39 IC: 1,2 – 4,73).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la EVC hemorrágica incrementa el riesgo de convulsiones 3 veces más que la EVC isquémica. Al respecto, varios autores han reportado mayor frecuencia de crisis en pacientes con hemorragia cerebral (2,9,15,25,29,30), con un riesgo hasta 10 veces mayor comparándolo con EVC isquémica (31). Sin embargo, Horning et al (32) y Milandre et al (33) encontraron que la isquemia cerebral no se asocia con la presencia de crisis. Estos resultados contradictorios se han atribuido a la variabilidad en los criterios de inclusión, al reducido número de pacientes, la relación temporal de las convulsiones con la EVC, entre otros.

Respecto a la extensión de la lesión, se encontró que el compromiso de más de un lóbulo cerebral incrementa el riesgo de crisis en más de 2 veces que en pacientes con compromiso de un lóbulo o un segmento lobular. La extensión del compromiso cerebral es una variable utilizada en diferentes estudios. Los resultados del presente trabajo coinciden con los de Lossius et al (5), Kotila et al (13), Giroud et al (25), Burn et al (31) y Kammergaard et al (30), quienes concluyen que mientras mayor es el tamaño cerebral comprometido, mayor riesgo existe de desarrollar crisis. En adición a estos hallazgos, Kilpatrick et al (15), Arboix et al (19) y Lancean et al (29), sugieren que cuando el compromiso cerebral es muy pequeño, el desarrollo de convulsiones es extremadamente raro. Cheung et al (2) y Bladin et al (4), no encontraron relación entre el tamaño de la lesión y las convulsiones post ictus. Al margen de lo reportado por Cheung y Bladin, los estudios muestran asociación entre el tamaño de la lesión y la presencia de crisis por EVC y la mayoría de ellos relacionan la mayor extensión del compromiso cerebral con las mismas.

El mecanismo de la epileptogénesis es poco claro. Marciani et al (34) demostraron que la isquemia cerebral inducida por oclusión bilateral de las arterias carótidas producía alteraciones epileptiformes, particularmente

en áreas sensibles como el hipocampo y la corteza frontal. De acuerdo con Hossman et al (35) la secuencia de cambios bioquímicos resultan en anoxia cerebral y desencadenan la cascada epileptogénica. La isquemia desencadenada por aminoácidos excitadores, principalmente glutamato, produce una cascada de eventos tóxicos (36). Dávalos et al (37) midieron las concentraciones séricas de glutamato, encontrando que las concentraciones fueron significativamente altas durante las primeras 24 horas luego de establecida la EVC. Se han descrito cambios posteriores del tejido cerebral, que incluyen la formación de conexiones anormales con reorganización axonal, pérdida de inhibidores de receptores GABA y excitación de receptores NMDA.

Se plantea que algunos productos del metabolismo de la sangre, como hemosiderina, formación de radicales libres y peroxidación de la membrana celular (38), podrían causar irritación focal cerebral, desencadenando en convulsiones, análogos al modelo animal de convulsiones producida por depósitos de hierro en la corteza cerebral. Las convulsiones post hemorragia cerebral debida a irritación cerebral causada por depósitos de hierro es una hipótesis sustentada por varios autores, siendo una posible explicación para la alta prevalencia de convulsiones en las hemorragias cerebrales. Otros estudios (2) muestran que la combinación de: el desarrollo repentino de un espacio ocupado por la lesión con efecto de masa, isquemia focal y productos del metabolismo sanguíneo, podrían posiblemente producir convulsiones en las hemorragias cerebrales.

Se concluye que la EVC hemorrágica y el compromiso de más de un lóbulo cerebral son predictores independientes de crisis epilépticas en pacientes que presentan un episodio de EVC aguda, no encontrándose asociación entre los antecedentes de cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y crisis epilépticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarranz JJ. Concepto de epilepsia, crisis epiléptica y estado de mal epiléptico. Clasificación de crisis y síndromes epilépticos. *Medicine*. 2003; 8(95):5125-27.
2. Cheung CM, Tosí TH, Au-Yeung M, Tang A. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *J Neurol*. 2003; 250:839-43.
3. Lossius M, Ronning O, Mowinckel P, Gjerstad L. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. The Akershu stroke study. *Eur J Neurol*. 2002; 9: 365-8.

4. Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke. *Arch Neurol*. 2000; 57:1617-22.
5. Lossius M, Ronning O, Mowinckel P, Slapo G, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: Occurrence and predictors. A long term prospective controlled study. *Epilepsia*. 2005; 46(8):1246-51.
6. Lambrakis C, Lancman M. The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. *J Epilepsy*. 1998; 11:233-40.
7. LaRoche S, Helters S. Epilepsy in the elderly. *The Neurologist*. 2003; 9(5): 241-49.
8. Forsgren L, Beghi E, Sillanpa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J of Neurol* 2005; 12: 245-53.
9. Pendersen B. Elderly patients with epilepsy: specific requirements. *Epilepsia*. 1997; 38 (S2): S19-22.
10. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia*. 1996; 37:224-9.
11. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71:570-5.
12. Lo YK, Yin CH, Hu HH, Su MS, Luechli SC. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand*. 1994; 90:83-5.
13. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia*. 1992; 33:495-98.
14. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VM, Mathew NT. Cerebral embolization: Prospective clinical analysis of 42 cases. *Stroke*. 1971; 2:541-54.
15. Kilpatrick ChJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hooper JL, Vandrendiesen ML. Early seizures after acute stroke. *Arch Neurol*. 1992; 49:509-11.
16. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whismant JP. Population based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996; 46: 350-5.
17. Hauser WA. Seizures disorders: the changes with age. *Epilepsia*. 1992; 33:S6-14.
18. Bertol V, Alarcia R, Pérez López-Fraile I, Oliveros A. Enfermedad cerebral isquémica y epilepsia. *Rev Neurol*. 1999; 28(3): 297-304.
19. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Olsen TS. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997; 28:1590-4.
20. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H, Pedersen PM. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997; 28:1585-9.
21. Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J. Seizures after stroke: a prospective study. *Neurol India*. 2001; 49:33-6.
22. Labovitz DL, Allen HW, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001; 57:200-6.
23. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolly DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *Neurology*. 2000; 55:1315-20.
24. Berges S, Moulin T, Berger E, Hooper JL. Seizures and epilepsy following strokes. Recurrence factors. *Eur Neurol* 2000; 43(1):3-8.
25. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia*. 1994; 35:959-64.
26. Reuk J, Goethals M, Vonck K, Van Maele G. Clinical predictors of late-onset seizures and epilepsy in patients with cerebrovascular disease. *Eur Neurol*. 2005; 54: 6872.
27. Adams R, Victor P, Romper A. *Principios de Neurología*. 6ª edición. México DF: Mc Graw Hill Interamericana; 1999. p. 275-301.
28. Armitage P, Berry G. *Estadística para investigación biomédica*. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
29. Lancman M, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk Factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia*. 1993; 34(1):141-3.
30. Kammersgaard L, Olsen T. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005; 14(5): 210-214.
31. Burn J, Dennis M, Bamford, Davis SM. Epileptic seizures after a first stroke: The oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1997; 315:1582-87.
32. Hornig CR, Buther T, Hufnagel A, Schroder-Rosenstock K, Dorndorf W. Epileptic seizures following ischemic cerebral infarction. Clinical picture, CT findings and prognosis. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1990; 229:379-83.
33. Milandre L, Broca P, Sambric R, Khabil R. Les crises épileptiques au cours et au décours des accidents cérébrovasculaires. Analyse clinique de 78 cas. *Rev Neurol*. 1992;12:767-72.
34. Marciani G, Santone G, Sancesario G. Epileptic activity following 10 minutes cerebral ischemia in Mongolian gerbils: an electrophysiological study. *Neurosci Lett*. 1990; 112: 48 – 53.
35. Hossman KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994; 36: 557-65.
36. Bullock R, Zauner A, Woodward J. Massive persistent release of excitatory amino acids following human occlusive stroke. *Stroke*. 1995; 26: 2187-219.
37. Dávalos A, Castillo J, Serena J. Duration of glutamate release alter acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 708-10.
38. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: epidemiology and risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 1996; 6: 332-8.