

Comorbilidad cardiaca en epilepsia: una revisión bibliográfica.

Cardiac comorbidity in epilepsy: a bibliographic review.

José Julián Alvarado Arguedas¹, Carlos Mario Sequeira Quesada², Juan Rafael Santillán Zuñiga³, Ariel David Jiménez Rivera⁴, Daniela Rodríguez Arroyo⁵

1, 3 y 4 Licenciado en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico Residente, Posgrado de Neurología, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

5 Licenciada en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: José Julián Alvarado Arguedas josejalvarado15@gmail.com

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por crisis epilépticas recurrentes debido a actividad neuronal anormal o excesiva a nivel cerebral. Dichas crisis están asociadas a un aumento en comorbilidad cardiaca. En primer lugar, se ha evidenciado una relación de la epilepsia con arritmias cardiacas, siendo la más prevalente la taquicardia sinusal. Además, entidades como bloqueos AV o incluso asistolia se han visto asociados. Diversos mecanismos se han estudiado como los causantes, entre los que destacan alteraciones a nivel de canales iónicos, los cuales en muchos casos están asociados con alteraciones genéticas en canales que se encuentran tanto a nivel cerebral como cardiaco. Otro aspecto importante es la presencia de cambios estructurales, así como cambios moleculares a nivel cardiaco entre lo que se ha evidenciado disfunción sistólica y diastólica, además de hipertrofia ventricular. Asimismo, se ha encontrado la asociación de epilepsia con aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares y la afectación directa por medicamentos. En esta revisión bibliográfica se evidencia que todos estos factores cumplen un papel en el riesgo cardiovascular, sin embargo, no en todos se ha encontrado una relación estadísticamente significativa, principalmente por problemas al diferenciar la relación directa con la mortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Epilepsia, arritmia cardiaca, hipertrofia ventricular, comorbilidad, medicamentos anticrisis.

ABSTRACT

Epilepsy is a disease characterized by recurrent epileptic seizures due to abnormal or excessive neuronal activity in the brain. It has been shown that these crises are associated with an increase in cardiac comorbidity. First, a relationship between epilepsy and cardiac arrhythmias has been shown, the most prevalent being sinus tachycardia. However, other entities like AV blocks or even asystole has been associated. Various mechanisms have been studied as the cause of these arrhythmias, among which, alterations at the level of ion channels stand out, which in many cases are associated with genetic alterations that cause channels that are found both in the brain and heart. Another aspect that has been evidenced is the presence of structural changes, as well as by molecular changes at the cardiac level, examples of these are systolic and diastolic dysfunction, in addition to the presence in some cases of ventricular

Cómo citar:

Alvarado Arguedas, J. J., Sequeira Quesada, C. M., Santillán Zuñiga, J. R., Jiménez Rivera, A. D., & Rodríguez Arroyo, D. Comorbilidad cardiaca en epilepsia: una revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.640>

Recibido: 13/Feb/2023

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



hypertrophy. Another aspect that has been found is the association of epilepsy with an increased prevalence of cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, as well as relationship between the drugs and the cardiac dysfunction. This article found that there is a relationship between all these factors and cardiac dysfunction, although, some of these weren't statistically significant, mainly by the lack of strong evidence of direct affectation of the cardiac structures.

Keywords: Epilepsy, sudden cardiac death in epilepsy, cardiac arrhythmia, ventricular hypertrophy, epilepsy drugs.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que afecta a más de 50,000,00 personas a nivel mundial. Esta se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes debido a una actividad neuronal anormal o excesiva sincrónica en el cerebro (1). Observaciones sobre esta enfermedad evidencian una relación entre enfermedades cardíacas y la epilepsia, con una descripción inicial del riesgo de muertes súbitas inesperadas, lo cual llevó a la definición ya conocida de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) por sus siglas en inglés. Este ente se define como una muerte súbita que ocurre en ausencia de una causa conocida como trauma, infección o una enfermedad específica, o cuando no hay una causa evidenciable post mortem (2). Sin embargo, este no es el único ente cardíaco que ha sido relacionado con la epilepsia (1). Se ha observado que alrededor de 30-45% de las muertes en personas con epilepsia son debido a diversas enfermedades cardiovasculares tanto previas como de novo, asimismo, se ha observado que diversas enfermedades cardíacas tienden a aparecer a edades más tempranas en pacientes con epilepsia en comparación con la población general (3) (4).

También se ha visto una relación con la enfermedad coronaria, falla y diversas arritmias cardíacas. Diversos estudios han demostrado que en la epilepsia se observan alteraciones en los canales iónicos cardíacos y disfunción molecular que lleva a remodelamiento estructural del tejido cardíaco, todo esto llevando a un aumento en la comorbilidad cardiovascular (1). Asimismo, se ha demostrado que diversos medicamentos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares o incluso empeorar enfermedades cardiovasculares preexistentes (5). En este artículo se resume un poco los mecanismos moleculares y patológicos, así como los hallazgos que se han descrito acerca de las diversas alteraciones cardiovasculares en pacientes con epilepsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar la revisión bibliográfica de este artículo se realizó una búsqueda de artículos científicos de máximo 5 años de antigüedad. Para esto se utilizaron bases de datos conocidas como lo son Pubmed, ClinicalKey y Science Direct, utilizando palabras clave como epilepsia, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, muerte súbita. En este caso se encontraron 48 artículos que cumplían con la presencia de información asociada con las palabras clave de búsqueda. De estos artículos se excluyeron todos los artículos que tuvieran más de 5 años de antigüedad, asimismo, como criterios de selección se utilizaron únicamente artículos de revisión bibliográfica, además los artículos seleccionados debían contener explicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos que explicarían los múltiples mecanismos y hallazgos y tener información que relacionara la epilepsia con la enfermedad cardiovascular, como criterios de exclusión se excluyeron todos los artículos con más de 5 años de antigüedad, asimismo todos los artículos que estuvieran en idioma diferente al inglés o español, utilizando al final un total de 16 artículos de revisión.

Desarrollo

Relación de epilepsia con arritmias cardíacas

Diversos estudios han descrito diversas arritmias durante o después de las crisis epilépticas. Estudios de monitoreo con electroencefalograma (EEG) y electrocardiograma (ECG) demuestran que el 90-100% de convulsiones del lóbulo temporal son acompañadas por cambios en la actividad cardiaca (6). La taquicardia sinusal es el patrón ictal más común, evidenciado en alrededor del 80% de las convulsiones y en 82% de personas epilépticas (7). Sin embargo, la mayoría de las veces se presenta asintomático. La arritmia clínicamente relevante es la asistolia ictal ocurre en el 0.3% de las personas con epilepsia refractaria focal (7).

La asistolia ictal, bradicardia y bloqueos AV ocurren predominantemente en personas con epilepsia del lóbulo temporal (6). Clínicamente, la asistolia ictal se caracteriza por la pérdida súbita del tono durante una crisis no cognitiva y se define como la ausencia de complejos QRS por más de 4 segundos luego del inicio de una crisis epiléptica evidenciada por EEG (6). El patrón circulatorio es similar al de un síncope vasovagal con un enlentecimiento transitorio, progresivo y autolimitado de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial. Por algún tiempo se pensó que la asistolia ictal era un posible mecanismo para la SUDEP, sin embargo, ahora se sabe que esto no es así, ya que solo hay un caso reportado en el que la asistolia ictal no fue autolimitada (6).

El mecanismo preciso de la asistolia ictal es desconocido, se cree que resulta de la actividad epileptogénica estimulando directamente redes autonómicas centrales. Como alternativa, la liberación catecolaminérgica inducida por la convulsión puede evocar una respuesta vagal causando cardio-inhibición y vasodilatación (6). La asistolia ictal se asume como ser de tipo autolimitada, algunos estudios retrospectivos sugieren que la mejoría en el control de las crisis convulsivas puede prevenir la asistolia ictal. Asimismo, se recomienda suspender medicamentos que sean inotrópicos negativos y considerar la implantación de algún monitor (6). Si los episodios de asistolia persisten, se debe considerar la implantación de un marcapasos cardiaco para reducir el riesgo de trauma (6).

Otra arritmia que se ha visto es la asistolia postictal, la cual es menos común y está asociada más a epilepsias convulsivas y no tanto a focales (1). Dicha entidad tiene una tasa de fatalidad más alta. Todos los casos fatales tienen una crisis con supresión generalizada postictal inmediata en el electroencefalograma (EEG) y un curso de apnea transitoria y asistolia resultando en apnea terminal seguida de asistolia terminal (1). Aún no se sabe el mecanismo específico que causa esto, sin embargo, la inhibición excesiva que causa depresión del tallo cerebral puede jugar un papel importante (1).

Otra arritmia postictal rara es la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (VT/VF) (1). En este caso ocurren directamente siguiendo una crisis convulsiva. El mecanismo es desconocido, sin embargo, se sabe que las crisis convulsivas pueden tener efectos proarritmogénicos al activar el sistema nervioso simpático (SNS), que se ha reflejado por el pico de catecolaminas y actividad electro-dérmica (1). Asimismo, al mismo tiempo las crisis convulsivas pueden incrementar la deprivación de oxígeno del corazón al inducir taquicardia sinusal y desbalance respiratorio causando hipoxemia (1). También se ha encontrado que marcadores electrocardiográficos de muerte súbita cardiaca como acortamiento o alargamiento del QTc y alternancia de ondas T son más prevalentes durante y después de las crisis convulsivas (1). Se ha observado que el riesgo de VT/VF en personas con epilepsia es tres veces mayor que la población general (1). En un análisis retrospectivo de estos casos de epilepsia y VT/VF se demostró que la mayoría no estaban relacionados con convulsiones y que se relacionaban más con enfermedad cardiaca previa o resultado de infarto agudo del miocardio (1). Alguna enfermedad cardiovascular previa fue un mejor predictor para VT/VF en pacientes epilépticos que los marcadores de severidad de epilepsia (7).

El riesgo incrementado de episodios de VT/VF no relacionados con convulsiones en pacientes epilépticos puede ser explicada por la alta comorbilidad cardiaca (7). Las personas con epilepsia pueden tener una propensión a muerte súbita cardiaca, así como reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, una

medida del balance simpato-vagal del corazón que también es un marcador de muerte súbita cardiaca y que empeora progresivamente en personas con epilepsia refractaria (7).

Otro mecanismo que explica la asociación entre arritmias y epilepsia es el factor de riesgo genético relacionado (2). Cada vez se conocen más genes que están potencialmente relacionados a las arritmias cardiacas en epilepsia (2). Varias mutaciones en genes de canales iónicos que se encuentran tanto en cerebro como el corazón podrían ser la causa de las arritmias y las crisis convulsivas (8). La primera relación genética relacionada con epilepsia y arritmias cardiacas fue el descubrimiento de los genes del canal cardiaco de sodio SCN5A en el cerebro. Después más variantes patógenas de la familia de genes que provocan un QT prolongado (KCNQ1, KCNH2 y SCN5A) se han relacionado con epilepsia (8).

En algunos síndromes epilépticos el riesgo de SUDEP parece particularmente alto. El ejemplo más reconocido es el del síndrome de Dravet (DS), un síndrome epiléptico severo con alta mortalidad prematura, causada por una mutación en el SCN1A. En ratones con SCN1A mutado se han reconocido cuadros de bradicardia postictal y fibrilación ventricular activada por convulsiones (8).

En sujetos con DS se han encontrado marcadores asociados con el riesgo de muerte súbita como lo son el incremento en la dispersión del QT y una disminución del HRV. Otros ejemplos menos estudiados de genes asociados a SUDEP son KCNA1, SCN8A, KCNQ1, KCNH2 y SCN5A (8). El KCNA1 es expresado en el nervio vago, así como en el cerebro y es asociado con convulsiones, arritmias cardiacas, hiperexcitabilidad del nervio vago y muerte prematura en ratones. En el caso del gen SCN8A, este codifica para un canal de sodio que es expresado en el corazón y el cerebro de ratones y juega un rol en la asociación entre excitación y contracción, así como la propagación del potencial de acción y la función de marcapasos (8). Además, en otros estudios se han descrito genes que son potenciales candidatos como factores de riesgo para SUDEP, entre los que se encuentran FBN1, HCN1, SCN4A, EFHC1, CACNA1A, SCN11A y SCN10A (9).

Asimismo, tenemos varios medicamentos antiepilépticos que pueden provocar arritmias cardiacas, principalmente aquellos con propiedades bloqueantes de canales de sodio (5). La complicación más frecuente es la conducción atrioventricular (AV). Sin embargo, también se han reportado cambios en el segmento ST, patrones similares al síndrome de Brugada, fibrilación atrial y prolongación del QTc (1). Por ejemplo, la carbamazepina es conocida por provocar bloqueos en la conducción AV, este patrón es casi exclusivo de mujeres adultas mayores. Además, la administración rápida de fenitoína puede causar falla sinusal e hipotensión (1).

Relación de la epilepsia y condiciones cardiacas estructurales

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que las personas con epilepsia tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardiaca estructural y que dichas enfermedades cardiacas tienen a dar una contribución significativa para la mortalidad incrementada de estos pacientes con respecto a la población general (9).

Los factores de riesgo compartidos pueden ser causantes de la relación entre epilepsia y enfermedad cardiaca, adición a los factores genéticos y etiológicos (9). Las personas con historia de epilepsia tienden a ser obsesos, físicamente inactivos, fumadores y tienen un peor perfil de riesgo cardiovascular. No es de sorprenderse que las personas con epilepsia tienen mayores tasas de enfermedad cerebro y cardiovascular mayores a los controles (8).

Estudios ecocardiográficos de pacientes con epilepsias generalizadas sin tratamiento han evidenciado marcadores de tanto disfunción sistólica como diastólica (8). Asimismo, un estudio reciente encontró un aumento en la rigidez cardiaca en pacientes jóvenes con epilepsia del lóbulo temporal en los que no había enfermedad cardiovascular previa conocida (10). Algunos análisis toman a la disfunción autonómica como la responsable de más del 50% de dichas anormalidades cardiacas (10). Un estudio evidenció que los únicos

predictores independientes significativos de neuropatía cardíaca autonómica son la duración del tratamiento y la frecuencia de convulsiones. Con respecto a esto se ha visto que pacientes que han recibido tratamiento por menos de 10 años tienen mayor riesgo de neuropatía autonómica cardíaca que aquellos con una mayor duración del tratamiento. Asimismo, pacientes que tienen más de cuatro crisis convulsivas al mes, tienen mayor riesgo que los que tienen un menor número de crisis (11).

Sobreestimulación simpática relacionada con convulsiones puede dañar el miocardio y llevar a remodelamiento cardíaco maladaptativo, con evidencia de hipertrofia excéntrica y miocardiopatía dilatada secundaria a epilepsia (1) (10). Es de gran significancia que las anomalías estructurales cardíacas observadas en epilepsia están por sí mismas independientemente asociadas con remodelamiento de canales iónicos (10). Dado esto, se ha evidenciado la expresión alterada de diversos canales de sodio, potasio, calcio y cloruro en personas con falla cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada. El incremento crónico del tono simpático y un tono vagal disminuido están relacionados con arritmias y muerte súbita cardíaca al promover remodelamiento secundario a incrementos en calcio intracelular y reducción en corrientes de potasio en el corazón, alterando la duración del potencial de acción celular llevando a repolarización eléctrica heterogénea (10) (11). Todo esto puede llevar a automatismo anómalo que puede causar arritmias. Se ha evidenciado también crecimiento anómalo de fibras nerviosas en el miocardio luego de isquemia, lo cual favorece estimulación eléctrica asimétrica con lo cual promueven arritmias (12). Es importante tomar en cuenta que se ha observado que en los niños, a diferencia de los adultos, el mecanismo más importante es una disminución del sistema parasimpático, mientras que en adultos es el aumento del sistema simpático (13).

En un estudio también se evidenció un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes epilépticos. Con respecto a esto hay diversos cambios estructurales observados, como por ejemplo, depósitos fibrosos en varios componentes del corazón, como lo es el ventrículo izquierdo. Asimismo, se ha observado hipertrofia del ventrículo izquierdo que es reconocido como un posible signo temprano de falla cardíaca (13). Otro mecanismo posible es la hipoxia inducida por la epilepsia, así como la “toxicidad por catecolaminas” explicada previamente (14).

El tratamiento de la epilepsia también puede contribuir con un peor perfil de riesgo cardiovascular. El uso de fenitoína o carbamazepina puede llevar a marcadores serológicos vasculares elevados y resultar en una aterosclerosis acelerada (15). Otros medicamentos como el ácido valproico y la carbamazepina también son conocidos por provocar aumento de peso y riesgo aumentado de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica y síndrome metabólico, lo cual conduce a deterioro del perfil de riesgo cardiovascular (1).

La co-ocurrencia de epilepsia y enfermedad cardíaca a veces acompañada de déficit intelectual puede resultar de síndromes de múltiples malformaciones (8). La enfermedad cerebrovascular es un factor de riesgo común en epilepsia y tiene que ver con alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados de novo luego de los 60 años. En particular los eventos isquémicos con afectación cortical, hemorragia cerebral y convulsiones post-evento cerebrovascular tempranas, tienen un riesgo incrementado de epilepsia post ECV (16).

La actividad epileptogénica puede no solo inducir arritmias, sino también provocar cambios cardíacos estructurales. Las convulsiones epileptogénicas han reportado provocar isquemia cardíaca debido a efectos agudos y crónicos en el corazón. La isquemia miocárdica transitoria indicada por depresión del segmento ST ha sido también reportada. (14) Asimismo, las convulsiones son la segunda condición más frecuente del sistema nervioso central (CNS) conocida por inducir síndrome de Takotsubo (TTS) (6). El tipo de convulsión que más frecuentemente produce TTS es la convulsión tónico-clónica generalizada. Las convulsiones más frecuentemente causan TTS debido a liberación de catecolaminas inducidas por estrés. Esta liberación abundante de catecolaminas puede contribuir a estatus epiléptico fatal, sin embargo, no se ha visto relación entre TTS y SUDEP (12).

Relación de epilepsia con factores de riesgo cardiovasculares

Se ha evidenciado que las personas con epilepsia tienen peores comportamientos de salud que la población general, incluyendo peores dietas y menor actividad física (3). A diferencia de esto se ha evidenciado que tienen a tomar una menor cantidad de bebidas alcohólicas (3). A pesar de esto, un estudio no logró demostrar diferencias significativas en valores de laboratorio de los distintos factores de riesgo cardiovascular, como lo son la hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial y colesterol. Sin embargo, si se evidenció un aumento en el riesgo ASCDV, con un riesgo a 10 años para las personas con epilepsia de un 2.5%, en comparación con un 1.7% en la población general (3).

También se ha demostrado que las personas con epilepsia tienen la misma o mejores tasas de tratamiento y control en el uso de tratamiento para la presión, diabetes o dislipidemia (3). Teniendo en cuenta que la hipertensión y la enfermedad cerebrovascular son los principales factores de riesgo para muerte súbita, según se demostró en un estudio (2). En el caso de las personas con hipertensión arterial, se ha observado que las personas con epilepsia tienen mejor conocimiento y conciencia acerca de su enfermedad que las personas de la población general. Esta relación se piensa que es causada por la mayor visita a servicio de salud de personas con epilepsia que permite una mejor detección y seguimiento de las diversas enfermedades crónicas (3).

Efecto de medicamentos anticrisis en el riesgo cardiovascular

Diversos estudios han evidenciado la relación de los diversos medicamentos antiepilépticos en la comorbilidad cardiovascular. Primeramente, hay que recordar que los medicamentos antiepilépticos pueden clasificarse en aquellos enzimo-inducibles (EIAEDs) y los no enzimo-inducibles (NEIAEDs), basados en su acción en el sistema enzimático hepático (15). En el caso de los EIAEDs, estos están asociados con niveles elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Sin embargo, a pesar de la evidencia de esta alteración metabólica provocada por este tipo de medicamentos, no hay evidencia de que esto aumente significativamente el riesgo cardiovascular (15). Es importante agregar que si hay un riesgo metabólico teórico aumentado debido a estas alteraciones en el perfil de lípidos de estos pacientes (15). Además, se ha evidenciado que a pesar de que son los EIAEDs los que se han visto mayormente asociados a estas alteraciones metabólicas, los NEIAEDs también pueden estar relacionados con un aumento en el riesgo metabólico (15).

Hablando ya propiamente de medicamentos específicos, el valproato de sodio es uno de los anticonvulsivantes más prescritos y ha sido relacionado con aumento de peso y diversas otras alteraciones metabólicas que provocan un aumento en el riesgo cardiovascular (15). Asimismo, el levetiracetam y la lamotrigina también han evidenciado un aumento en el riesgo cardiovascular (6). Un estudio en el que se compara el riesgo entre el levetiracetam/lamotrigina vs el valproato de sodio demostró que los pacientes en tratamiento con valproato de sodio tienen un riesgo cardiovascular aumentado, así como mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa mayor a los pacientes tratados con lamotrigina/levetiracetam (15). A pesar de esto se ha demostrado que un tratamiento óptimo de la epilepsia disminuye el riesgo de SUDEP y por ende la mortalidad, por lo que a pesar del aumento del riesgo que dan diversos medicamentos anticrisis, el beneficio es mayor de mantener un buen control de la enfermedad (5).

CONCLUSIÓN

En términos generales, diversos estudios han demostrado la relación que existe entre la epilepsia y las enfermedades cardiovasculares, siendo las arritmias y diversas alteraciones estructurales las más comunes. Sin embargo, muchos de estos factores no han logrado una relación estadísticamente significativa en la mortalidad, por lo que es difícil asegurar una relación directa con la comorbilidad cardiovascular y más bien asociada más con relaciones indirectas. Con respecto a los mecanismos que provocan dicha patología el más estudiado es la regulación anómala del sistema nervioso autónomo, así como las alteraciones a nivel de los canales iónicos. A pesar de que ya diversos mecanismos están explicados aún faltan muchos estudios para lograr explicar las distintas causas. Asimismo, el factor genético será cada vez una parte más importante en el entendimiento de esta relación. Con respecto a la relación de los medicamentos anticrisis y el riesgo

cardiovascular, se evidencia que a pesar de que sí existe una relación, el riesgo-beneficio entre dar un tratamiento óptimo y tratar de evitar el riesgo cardiovascular intrínseco de los medicamentos va a favor del control de la enfermedad. Aún hace falta más estudios para poder dilucidar todas las variantes que influyen en esta relación, así como la verdadera relación con la mortalidad.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ, Sander JW, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure* [Internet]. 2017;44:176-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.001>
2. Cheng CY, Hsu CY, Wang TC, Liu CY, Yang YH, Yang WH. Risk of Cardiac Morbidities and Sudden Death in Patients With Epilepsy and No History of Cardiac Disease: A Population-Based Nationwide Study. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(4):964-74.
3. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Skvarce J, Burke JF, Mintzer S. Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2021;117:107878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107878>
4. Zack M, Luncheon C. Adults with an epilepsy history, notably those 45-64 years old or at the lowest income levels, more often report heart disease than adults without an epilepsy history. *Epilepsy and Behavior*. 2018;86:208-10.
5. Liang D, Gardella E, Kragholm K, Polcwiartek C, Sessa M. The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study. *J Card Fail*. 2022;28(4):630-8.
6. Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2019;97:304-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.038>
7. Serdyuk S, Davtyan K, Burd S, Drapkina O, Boytsov S, Gusev E, et al. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: Results of long-term monitoring. *Heart Rhythm*. 2021;18(2):221-8.
8. Bernardi J, Aromolaran KA, Aromolaran AS. Neurological disorders and risk of arrhythmia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):1-15.
9. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O. Update on the genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
10. Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. *Epilepsia*. 2019;60(9):1753-67.

11. Adebisi AM, Komolafe MA, Idowu AO, Omon HE, Ogunniyi A. Cardiac Autonomic Neuropathy in Adult Epilepsy Patients in a Tertiary Hospital in South-Western Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2020;23:1437-42.
12. Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure* [Internet]. 2019;71(June):105-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.002>
13. Ibrahim A, Soliman WM, Mesbah BEDM, Salem AS. Left ventricular dysfunction and cardiac autonomic imbalance in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021;176(March):106709.
14. Doege C, Luedde M, Kostev K. Epilepsy is associated with an increased incidence of heart failure diagnoses. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2021;125:108393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108393>
15. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, Fonferko-Shadrach B, Harris D, Akbari A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia.* 2021;62(7):1604-16.
16. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(1):106-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2)