



---

## Editorial

### Muerte súbita e inesperada en epilepsia

#### *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*

Salvador González Pal<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Director Ejecutivo de la *Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana*. La Habana, Cuba.

Recibido: 20/10/2022

Aceptado: 21/10/2022

## Introducción

Las primeras referencias de *muertes súbitas* en pacientes con epilepsia vienen de Hipócrates (siglo IV a. C.), quien estableció que aquellos que son sujetos de frecuentes y severos ataques de desvanecimiento sin causa obvia, mueren súbitamente. Louis Delsiauve, en 1854, realiza la primera descripción formal de este tipo de muerte: “...la muerte en estos pacientes podría ser secundaria a sofocación”.<sup>(1)</sup> En 1902 William Spratling describió casos de muerte súbita en pacientes con epilepsia institucionalizados.<sup>(2)</sup>

La muerte súbita en epilepsia, conocida por sus siglas en inglés *SUDEP* (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), se define como la muerte que se produce de forma súbita, inesperada, no traumática ni por asfixia, en pacientes con epilepsia, sin considerar como relevante la presencia de testigos o la evidencia de crisis epiléptica previa, pero se excluyen las muertes secundarias a estado de mal epiléptico. En estos



*Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.*

pacientes el estudio anatómico patológico *post mortem* no debe de revelar signos de una causa de muerte toxicológica anatómica subyacente.<sup>(3)</sup>

## Causas de muerte en epilepsia

Entre las causas de muerte del paciente con epilepsia se encuentran las directas y las indirectas.<sup>(4)</sup> En las primeras se encuentran el estatus epiléptico o estado de mal epiléptico y las muertes súbitas e inesperadas. En el grupo de las muertes indirectas están los accidentes, las broncoaspiraciones y la neumonía y también los traumatismos como consecuencias de una crisis. Asimismo, en este grupo están los suicidios y la iatrogenia por medicamentos. Existen también las muertes relacionadas con la enfermedad de base que ocasiona la epilepsia, en la se agrupan las neoplasias primarias y secundarias del sistema nervioso central (SNC), las enfermedades cerebro-vasculares, las infecciones del SNC y las enfermedades neurodegenerativas. El último grupo es el de las muertes no relacionadas con la epilepsia.

## Clasificación y criterios de una muerte súbita en epilepsia

Después que Lina Nashef en 1997 definiera las características y criterios de muerte súbita,<sup>(3)</sup> surgieron algunas clasificaciones. Así, en 1999 Annegers realizó una clasificación de las muertes súbitas con base en los criterios conocidos de esta:<sup>(5)</sup>

1. La muerte súbita definida tiene cinco características: las víctimas sufrían de epilepsia; morían de forma inesperada y con buen estado de salud; la muerte ocurre en minutos; durante actividades normales; la causa evidente de muerte no fue encontrada, según los exámenes *post mortem*
2. Probable muerte súbita, con los mismos criterios de muerte súbita definida, pero sin haber realizado necropsia
3. Posible muerte súbita, existen insuficientes evidencias de muerte súbita y sin reporte *post mortem*
4. No muerte súbita



En el 2012 Lina Nashef trata de unificar criterios los criterios del *SUDEP* y propone otra clasificación.<sup>(6)</sup>

1. *Muerte súbita definida*: con los criterios expresados con anterioridad
2. *Muerte súbita definida plus*: Con similares criterios a los de muerte súbita definida, pero con una condición o enfermedad concomitante. La muerte puede ser debido a la combinación de ambas condiciones, pero en la autopsia se demuestra que la enfermedad concomitante no fue la causa directa de muerte
3. *Probable muerte súbita / probable muerte súbita plus*: similares a la definida muerte súbita y definida muerte súbita plus, pero sin autopsia
4. *Cercano a la muerte súbita inesperada*: paciente con epilepsia que sobrevive a un paro cardiorrespiratorio por más de una hora. No se demuestra que el paro es por causa alguna, sin estudio necrópsico
5. *No muerte súbita inesperada*: causa de muerte conocida
6. *No clasificado*: información incompleta.

Estas clasificaciones son de utilidad para los médicos forenses.

## Epidemiología

Se conoce que la mortalidad global en los pacientes con epilepsia es de dos a tres veces mayor que en la población general,<sup>(7,8)</sup> mientras que el riesgo de muerte súbita la aumenta en 20-25 veces.<sup>(9,10)</sup>

En países desarrollados, la muerte súbita e inexplicable se encuentra entre un 2-18 % de los casos, superando a las muertes por estado de mal epiléptico, suicidio y accidentes.<sup>(11,12)</sup> También hay diferencias según el tipo de población, de esta forma, varía su incidencia entre 1/1000/año 1/500/año, se ha demostrado que en los estudios poblacionales tienen menores índices, mientras que los mayores están en los de epilepsia refractaria y en los grupos tributarios a cirugía de la epilepsia, en este último grupo la incidencia puede llegar a 9/1000/año.<sup>(10)</sup> También se puede ver que predomina en pacientes jóvenes en especial entre los 20 y los 40 años, sin predilección por el género.<sup>(9,13,14,15)</sup>



## Factores de riesgo

Múltiples trabajos retrospectivos han presentado diferentes factores de riesgo, los cuales están relacionados con las crisis, el tratamiento de la epilepsia y las características específicas de cada paciente, aunque la principal dificultad es el sesgo que tienen.<sup>(16)</sup>

En relación con las crisis, el factor más importante es su descontrol, por lo que los grupos con crisis refractarias al tratamiento o los que por mala adherencia al tratamiento sufren de crisis, lo que es conocido como pseudorrefractoriedad. Las crisis tónico-clónicas generalizadas y las crisis nocturnas son las que se relacionan más con este tipo de evento.<sup>(16)</sup>

Considerando la epilepsia y su tratamiento, vemos que la refractoriedad y pseudorrefractoriedad o el mantener bajos niveles plasmáticos de los antiepilépticos han sido establecidas como factores de riesgo. A lo que se añade la politerapia y los cambios frecuentes de los fármacos antiepilépticos (FAE). Como características de la evolución de la epilepsia, se relacionan en menor grado con este tipo de muerte, el inicio de la enfermedad antes de los 16 años y su duración por más de 15 años.<sup>(17)</sup> Algunos estudios de los FAE, como la carbamazepina y la lamotrigina, describen que ambos pueden producir prolongación del QT, arritmias y trastornos de la conducción, lo que los han incluido dentro de los factores de riesgo, aunque estudios en pacientes que toman estos medicamentos, no han encontrado diferencia con los restante con respecto a las muertes súbitas.<sup>(16,17,18)</sup>

Las características propias de los pacientes se han asociado a la edad entre 20 y 40 años, así como a patologías concomitantes como el asma bronquial, la demencia y el alcoholismo.<sup>(16)</sup> Se descarta incluir como factores de riesgo en la muerte súbita del paciente con epilepsia, el retardo mental, el género femenino y el uso mantenido y prolongado de antidepresivos.<sup>(19)</sup>

## Fisiopatología de la muerte súbita en epilepsia

Conocer la fisiopatología de la muerte súbita permitiría determinar una terapia adecuada. Pero hasta el momento solo existen diversas teorías y múltiples estudios, sin lograr definir la fisiopatología exacta. Tampoco se ha determinado la razón de por qué afecta a unos pacientes y a otros no, ni la relación con los factores de riesgo.

Un estudio de tipo retrospectivos y multicéntrico reunió 29 casos que habían sufrido muerte súbita mientras estaban siendo monitorizados en unidades de epilepsia.<sup>(20)</sup> En el mismo se observó en la mayoría de los pacientes posteriormente a una crisis, taquipnea, disfunción cardíaca, apnea y finalmente paro cardiorrespiratorio; en algunos casos el



*Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.*

evento inicial fue una apnea central posictal. También se observó bradiarritmia o asistolia ictal. Los registros electroencefalográficos muestran una ventana de 11 minutos para poder realizar las maniobras de resucitación, por otra parte, no mostraban patrones que pudieran predecir las muertes súbitas.

Hasta el momento se han logrado identificar 3 mecanismos que pudieran explicar la fisiopatología del *SUDEP*, todas ellas desencadenadas por las crisis de epilepsia: 1. Cardiovasculares (taqui- y bradiarritmias, asistolia ictal durante la crisis). 2. Respiratorios (apnea central, edema pulmonar neurogénico). 3. Sistema autónomo (predominio simpático y disfunción vagal sostenida).

*Mecanismo cardiovascular:* Se ha tratado de determinar algunos cambios secundarios a la reiteración de las crisis de epilepsia,<sup>(21)</sup> tales como, arritmia por alteraciones de canales de sodio y potasio, con expresión isomorfas reguladas por el gen *SCN5A* y *KCNQ1*, lo que trae como consecuencia un QT prolongado. En el tejido cardiaco se han observado canales de sodio neuronales dependiente estos del gen *SCN1A*, lo que lleva a un riesgo evidente de arritmias. Aunque estos genes están relacionados con un QT prolongado y con arritmias, no ha podido evidenciarse un rol concreto de estos y no pueden considerarse marcadores biológicos.<sup>(21,22)</sup> Así, el proceso de remodelamiento cardiaco en los pacientes con epilepsia ocurren al mismo tiempo que la evolución epiléptica y está en relación con una mayor cantidad de crisis. Además, la disfunción autonómica produce disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

*Mecanismo respiratorio:* Se destaca la apnea o hipoapnea central, en experimento animales, es secundaria de los centros respiratorios del tronco del encéfalo por despolarización propagación secundaria a la crisis.<sup>(23)</sup> En estudios humanos se han apoyado mediante imágenes de resonancia magnética que han evaluado diferentes áreas del tallo encefálico en la muerte súbita inesperada en epilepsia, lo que evidencian las alteraciones del tallo en la fisiopatología de la muerte súbita.<sup>(24)</sup> La apnea y la disminución de respuesta a la hipercapnia puede estar relacionada con un déficit en el control serotoninérgico de los quimiorreceptores de CO<sub>2</sub> y pH, demostrado en modelos animales, a partir de la supresión de la expresión de receptores de serotonina y la producción de hipoventilación. El otro mecanismo que pusiera explicar las muertes súbitas es la apnea obstructiva, hay además un daño pulmonar de tipo primario, por alteración en la irrigación y del drenaje venoso y la presencia de un edema pulmonar neurogénico, no obstante a que en las necropsias se encuentre edema cerebral leve, no justifica ser la causa de muerte.<sup>(16)</sup>

*Desregulación del sistema autonómico:* La disfunción del sistema nervioso autónomo ha sido descrita en casos de *SUDEP*, lo que provoca arritmia cardiaca y déficit respiratorio. Estas alteraciones se producen durante el periodo posictal de las crisis generalizadas, donde se produce una supresión del electroencefalograma, debido a la liberación exagerada de opioides endógenos y adenosina. Sin embargo, no se ha demostrado mucha importancia a estas alteraciones en la génesis de las muertes súbitas, las cuales están en estudio.<sup>(25)</sup>



## Tratamiento

Al no existir una causa exacta de la muerte súbita, el tratamiento debe de estar relacionada con la prevención, tomando en cuenta los factores de riesgo. Entre estos se insiste en el control de las crisis y el manejo de las vías descritas en las posibles fisiopatologías.<sup>(26)</sup>

En 2016 fue publicada una revisión de Cochrane que evaluó diferentes tratamientos para prevenir este tipo de muerte. Entre siete diferentes tratamientos que incluían estos pacientes: la cirugía de la epilepsia; sensores de crisis; supervisión nocturna, almohadas de seguridad, inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de adenosina y opiáceos; resultó que, la supervisión nocturna de los pacientes, con chequeo regular durante las noches evitando posición decúbito prono y con el conocimiento de las maniobras de resucitación, fue la que evitó de forma evidente este tipo de muerte.<sup>(27)</sup> En pacientes con crisis focales existió un efecto evidente con los inhibidores de la recaptación de serotonina, el no haber sido probado en pacientes con crisis generalizadas le resta importancia.<sup>(28)</sup>

En los pacientes con epilepsia, lograr una adherencia al tratamiento es un logro para su médico de asistencia. Esto se consigue con una educación adecuada. Además, se debe insistir en una vida saludable, evitando principalmente el consumo de alcohol y afectar el sueño.

En aquellos enfermos con epilepsia refractaria se debe revisar con frecuencia el tratamiento farmacológico, en la búsqueda de un mejor control de las crisis, lo que, según estudios, puede reducir hasta siete veces la incidencia de muerte súbita.<sup>(29)</sup>

Sí se logra el control de las crisis de epilepsia después de realizar cirugía resectiva o callosotomía. Una vez logrado el control de las crisis, se ha observado disminución significativa de la mortalidad, que incluye las muerte súbitas e inexplicables.<sup>(30)</sup> Mientras que otros tratamientos para el control de las crisis, como la estimulación del nervio vago, no han mostrado reducción de este tipo de muerte.<sup>(31)</sup>

Por último, se han utilizado terapias invasivas, como la implantación de marcapasos, para el manejo de la asistolia en las crisis, o el uso de monitores multimodales, para el análisis de función motora con acelerómetros de apnea y de electrocardiograma, aunque en realidad estos han presentado dificultades para detectar eventos.<sup>(16)</sup>

Podemos concluir planteando la importancia del control de las crisis en estos enfermos, entre los que están, la observación estricta en aquellos con múltiples crisis, la vigilancia farmacológica y el mantener en alerta a las familias de los pacientes con varios factores de riesgo de *SUDEP*.



## Referencias bibliográficas

1. Delasiauve L. Traité de l'épilepsie: Histoire, Traitement. 1ra ed. Paris: Masson; 1884.
2. Spratling W. The causes and manner of death in epilepsy. 1902;80:1225-7.
3. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997;56-8.
4. Sandem DL, Sander J. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia*. 2006;46(Suppl 11):36-9.
5. Annegers J, Coan S. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. *Seizure*. 1999;8(6):347-52.
6. Nashef L, So E, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-33.
7. Cockerell O, Hart Y, Sander J, Goodridge D, Shorvon S, Johnson A. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344: 918-21. 5. *Lancet*. 1994;344(5):918-21.
8. Sillampaa M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;363:2522-9.
9. Thurman D, Logroscino G, Beghi E, Hulse W, Hesdorffer D, Newton C, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy 2016. *Epilepsia*. 2017;58(1):17-26.
10. Tomson T, Walczak T, Sillampaa M, Sander J. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 11):54-61.
11. Hitiris N, Monhanraj R, Brodie M. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (3): 363-76. *Epilepsy Behav*. 10(3):363-76.
12. Mohanraj R, Norrie J, Stephen L, Kelly K, Hitiris N, Brodie M. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol*. 2006;5:481-7.
13. Thurman D, Hesdorffer D, French J. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479-85.
14. Shorvon S, Tompson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011;378:2028-38.





15. Marin V, Tatum W. Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) Are All Your Patients Informed? *The Neurologist*. 2016;21:66-71.
16. Velázquez M, de Marinis A, Benavides E. Muerte súbita en epilepsia. *Rev Med Chile*. 2018;146:902-8.
17. Hesdorffer D, Tomson T. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Potential Role of Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*. 2013;27(2):113-9.
18. Tompson T, Hirsch L, Friedman D, Bester N, Hammer A, Irizarry M. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia*. 2013;54(1):135-40.
19. Shancar R, Walker M, McLean B, Laugharne R, Ferran F, Hanna J, Shankar R, Walker M, McLean B, Laugharne R, Ferrand F, Hanna J, et al. Steps to prevent SUDEP: the validity of risk factors in the SUDEP and seizure safety checklist: a case control study. *J Neurol*. 2016;263(9):1840-6.
20. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo S, Bateman L, Bird J, Blasel A. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo S, Bateman L, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 966-77. *Lancet Neurol*. 2013;12:966-77.
21. Golman A, Behr E, Semsariam C, Bagnall R, Sisodiya S, Cooper P. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*. 2016;57(Suppl. 1):17-25.
22. Dlouhy B, Gehlbach B, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: basic mechanisms and clinical implications for prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2015;0:1-12.
23. Aiba I, Noebels J. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *SCI Transl Med*. 2015;7(282):282-46.
24. Baez-Martín M. Muerte súbita inesperada en epilepsia. Revisión sobre la implicación del tallo encefálico. *Rev Méd Electrón*. octubre de 2022;44(5).
25. Surges R, Sander J. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*. abril de 2012;25(2):201-7.
26. Tomson T, Surges R, Delamont R, Haywood S, Hesdorffer D. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs, *Epilepsia* 2016; 57 (Suppl. 1): 4-16. *Epilepsia*. 2016;57(Suppl 1):4-16.





27. Maguire M, Jackson C, Marson A, Nolan S. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). Cochrane Database Syst Rev. 2016;7(CDO11792).
28. Bateman L, Li C, Lin T, Seyal M. Bateman L, Li CS, Lin TC, Seyal M. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. Epilepsia 2010; 51 (10): 2211-4. Epilepsia. 2010;51(10):2211-4.
29. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta- analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol. 2011;10(11):961-8.
30. Sperling M, Feldman H, Kinman J, Liporace J, O'Connor M. Seizure control and mortality in epilepsy. Ann Neuro. 1999;46(1):45-50.
31. Granbichler C, Nashef L, Selway R, Polkey C. Granbichler C, Nashef L, Selway R, Polkey C. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsia 2015; 56 (2): 291-6. Epilepsia. 2015;56(2):291-6.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.



*Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.*