

# ■ FUNCIONAL EPILEPSIA

## MUERTE SÚBITA E INESPERADA EN EPILEPSIA (SUDEP): UNA MIRADA INTEGRAL

Juan Carlos Arango Viana<sup>1</sup> - Susana Paolina Higueta Castañeda<sup>2</sup> - Sara Lucía López González<sup>2</sup>

**Resumen:** La muerte súbita e inesperada en epilepsia, conocida como SUDEP, es un fenómeno poco conocido y una causa frecuente de mortalidad entre los individuos con epilepsia. En este artículo se comentan los principales aspectos sobre su definición y su clasificación; se habla además de la epidemiología y los mecanismos más investigados hasta ahora. También se mencionan algunos aspectos importantes sobre los factores de riesgo y la prevención de SUDEP.

**Palabras clave:** muerte súbita, epilepsia, SUDEP, adultos, factores de riesgo, inesperada.

Recibido Junio 18 de 2013

---

<sup>1</sup> Profesor titular Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Estudiantes, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad por cualquier causa en personas con epilepsia es dos a tres veces mayor que en la población general, y se debe principalmente a hipoxia postural, ahogamiento y lesiones traumáticas entre otras<sup>1, 2</sup>. El término SUDEP (por las siglas del inglés Sudden and Unexepected Death in Epilepsy) ha sido definido como muerte súbita e inesperada en individuos con epilepsia. Dicho tema ha atraído considerable atención en los últimos años por parte de investigadores, quienes se centran principalmente en conocer su prevalencia, posibles factores de riesgo y desencadenantes, tanto como su prevención.

Basados en algunos criterios definidos por un panel de expertos en 1997, el término SUDEP se ha definido como muerte súbita, inesperada, con o sin testigos, no traumática, ni por ahogamiento, en pacientes con epilepsia, con o sin evidencia de un ataque previo y en quienes se excluyen un estatus epiléptico y causas toxicológicas o anatómicas de la muerte en el examen post-mortem (Nashef)<sup>3-6</sup>.

Cuando se habla de inesperada, se hace referencia a una muerte que ocurre durante actividades normales, sin causas médicas presentes, en pacientes por lo demás sanos<sup>7</sup>.

Es importante tener en cuenta además, que la definición de muerte súbita en epilepsia no es igual a la definición de muerte súbita en general que incluye muertes con y sin causa anatomopatológica identificada en los estudios postmortem<sup>8</sup>.

SUDEP es importante, pues la muerte súbita en personas con epilepsia es 40 veces mayor que en individuos que no sufren de epilepsia. Además, la muerte en los afectados, sobreviene en edades tempranas<sup>1</sup>.

La prevención se centra principalmente en un adecuado control de la epilepsia, aunque estudios recientes sugieren una disminución de SUDEP luego de la cirugía para la epilepsia. Se necesitan sin embargo, métodos adicionales de profilaxis<sup>3, 9-11</sup>.

En este artículo se exponen los criterios epidemiológicos necesarios para la clasificación de SUDEP (definitiva, probable, posible e improbable o sin SUDEP). También se presentan los principales factores de riesgo y mecanismos etiopatogénicos propuestos para explicar este fenómeno, así como también aspectos sobre la prevención y se plantean hipótesis para futuras investigaciones.

## CLASIFICACIÓN

Los criterios diagnósticos para SUDEP, que son de uso regular actualmente, fueron desarrollados durante los años 90 por The United States Food and Drug Administration (FDA) y Burroughs Wellcome, debido al aumento del riesgo de muerte súbita en personas participantes en ensayos clínicos para determinar la eficacia de fármacos antiepilépticos. Estos son:

Diagnóstico previo de epilepsia.

Muerte inesperada mientras tenía un estado razonablemente bueno de salud.

La muerte se produjo súbitamente “de repente”.

La muerte se produjo durante las actividades normales.

No se encontró una causa médica de la muerte al estudio autopsia.

La muerte no fue el resultado directo de la crisis o del estado epiléptico<sup>1</sup>.

Basados en estos criterios, SUDEP se clasifica en:

**Definitiva:** Incluye todos los criterios mencionados, además de tener una descripción adecuada sobre las circunstancias de la muerte junto con un informe post-mortem<sup>1</sup>.

**Probable:** Reúne todos los criterios, pero no hay datos post-mortem<sup>1</sup>.

Posible: Las circunstancias de la muerte es sugestiva de SUDEP, sin embargo, dicha información es insuficiente o limitada para documentar con certeza SUDEP probable o definitiva. No se tienen datos post-mortem<sup>1</sup>.

Improbable o sin SUDEP: son aquellas muertes por otras causas o en las que las circunstancias hacen que SUDEP sea altamente improbable<sup>1</sup>.

Normalmente, las definiciones de SUDEP incluyen los casos de SUDEP definitiva y de SUDEP probable, pues sólo alrededor del 14% total de muertes se someten a un examen post-mortem en Estados Unidos<sup>1</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia afecta aproximadamente entre el 0,5% al 1% de la población mundial<sup>12</sup>. Un tercio de las personas con epilepsia tienen convulsiones persistentes a pesar de recibir un tratamiento adecuado<sup>12</sup>.

En los individuos con epilepsia, además de SUDEP, el aumento de la mortalidad, es debido a traumatismos accidentales, ahogamiento, anoxia postural, suicidio, y estatus epiléptico<sup>1, 13</sup>.

Aunque hay variaciones entre los diferentes estudios, la incidencia de SUDEP oscila entre 0,09 a 9,3 casos por 1000 pacientes-año, según la población de pacientes y la metodología del estudio. Las tasas más altas se han encontrado en pacientes con epilepsia sintomática y en individuos en espera de cirugía para la epilepsia o en quienes ésta no ha tenido éxito<sup>3, 6, 9, 10, 14-16</sup>.

Por otro lado, en Estados Unidos la muerte súbita en adultos jóvenes (<45 años) sin epilepsia es extremadamente rara, y se presenta con una incidencia de 5 a 10 casos por cada 100.000 personas-año, y en los ancianos la tasa aumenta aproximadamente a 300 casos por cada 100.000 personas-año<sup>1</sup>.

SUDEP es una causa frecuente de mortalidad, dado que representa entre un 7% a un 18% de todas las muertes en pacientes con epilepsia y supera las tasas de muerte súbita en la población general en casi 24 veces. Además, representa aproximadamente el 50% de las muertes en individuos con epilepsia refractaria<sup>3, 6, 9, 10, 14-16</sup>.

En un estudio en Pensylvania, en pacientes con epilepsia entre 14 y 21 años se reportó una incidencia de muerte súbita de 188,6/100.000, en comparación con 4,6/100.000 en la población general del mismo rango de edad. El RR encontrado en este estudio, fue de 40,2 (IC falta); es decir que el riesgo de muerte súbita en personas con epilepsia es 40,2 veces el riesgo de la población general<sup>1</sup>.

En cuanto a los niños podemos encontrar una incidencia que varía entre 1.1 y 4.3 /10.000 pacientes-año<sup>17</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos fisiopatogénicos más frecuentemente asociados a SUDEP son la apnea central y el edema pulmonar, junto con las arritmias cardíacas.

La apnea central es una causa frecuente de la insuficiencia respiratoria asociada a convulsiones, y es una característica importante en los casos de SUDEP. Cuando ésta se presenta, los neurotransmisores inhiben el tallo cerebral y producen apnea postictal, que se puede asociar con una disminución drástica de la frecuencia cardíaca y un aumento de la presión arterial inducida por coactivación del sistema simpático y parasimpático<sup>10, 16</sup>.

Existe también la hipótesis de que la apnea en SUDEP puede ser consecuencia de obstrucción mecánica, hipotonía de los músculos relacionados con la respiración o espasmos bronquiales.

El edema agudo de pulmón puede estar asociado con traumatismo craneoencefálico grave, incremento de la resistencia vascular pulmonar (debida

a la vasoconstricción generalizada causada por las crisis convulsivas) y hemorragia subaracnoidea<sup>14</sup>.

La arritmia es inducida por las descargas convulsivas que actúan a través del sistema nervioso autónomo. Este es el mecanismo más aceptado actualmente en SUDEP. En estos casos, se ha visto por estimulación eléctrica compromiso de los centros de control autonómico corticales (la ínsula, el giro del cíngulo y la corteza ventromedial prefrontal), subcorticales (hipotálamo) y de la amígdala (que integra tanto corticales como subcorticales)<sup>10, 14</sup>. La amígdala interviene en la respuesta autonómica de las emociones, y representa el foco más común de epilepsia parcial<sup>10, 14</sup>.

Las arritmias se han asociado frecuentemente a las convulsiones. Éstas van desde bradicardia (25,5%), hasta una clara taquicardia con disminución del intervalo RR durante los primeros 10 segundos del periodo de descarga; éste último cambio se ha descrito en casi la mitad de los pacientes<sup>2</sup>. Igualmente se ha reportado asistolia ictal, fibrilación auricular, alteraciones de la repolarización, bloqueos de rama<sup>2</sup>, ritmos de unión, elevación y depresión del segmento ST, y prolongación de los intervalos QT corregidos<sup>10</sup>.

Las convulsiones tónico clónicas generalizadas se relacionan con un aumento de la ocurrencia y severidad de anomalías electrocardiográficas, a diferencia de las crisis parciales complejas. También se ha demostrado que la duración de las convulsiones es mayor en los pacientes que presentan anomalías electrocardiográficas. Estas características clínicas han sido relacionadas con el riesgo de muerte súbita<sup>2</sup>.

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal pueden tener respuestas autonómicas interictales anormales; el desequilibrio entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático se asocia con un incremento de la incidencia de SUDEP. Las alteraciones del ritmo cardiaco se han asociado con los casos de SUDEP que suceden durante el sueño(10).

Los cambios anatomopatológicos observados en el corazón de los pacientes que fallecieron por SUDEP incluyen: la fibrosis de la pared de pequeñas arterias coronarias, atrofia y degeneración de la fibra cardiaca, y anomalías morfológicas del sistema de conducción, y se ha sugerido que éstas son consecuencia de la hipoxia y el aumento de las catecolaminas durante la tormenta simpática ictal<sup>3</sup>.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo identificados en relación con SUDEP, cuando se compara con otras causas de muerte súbita, incluyen edad joven, estar en la cama y niveles subterapéuticos de medicamentos antiepilépticos. Por otro lado, la edad joven, la alta frecuencia de convulsiones, la politerapia (OR 1,95)<sup>9-11, 18</sup>, epilepsia de larga duración (OR 1,95)<sup>9-11, 18</sup> y el uso de drogas psicotrópicas, son los factores de riesgo relacionados con SUDEP cuando los afectados se comparan con otros sujetos con epilepsia.

En conclusión, estudios epidemiológicos han documentado mayor riesgo de SUDEP en pacientes jóvenes de sexo masculino (OR 1,4), con convulsiones tónico clónicas generalizadas frecuentes, y epilepsia iniciada a edad temprana (inicio antes de los 16 años, OR 1,7)<sup>18</sup>, refractaria al tratamiento<sup>1, 3, 4, 6, 10, 14-16</sup>.

La presencia de niveles subterapéuticos de medicamentos anticonvulsivos en sangre, el mal control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, tener alguna lesión estructural en el cerebro, la larga duración de la epilepsia, el estilo de vida, uso de drogas psicotrópicas incluido el alcohol, las dificultades en el aprendizaje, discapacitados mentales, ser de origen afro-americanos, las temperaturas de invierno, las convulsiones de inicio parcial y estar dormido en posición prona, son otros factores de riesgo asociado con SUDEP<sup>1, 4, 14</sup>. (Kloster y Engelskjón, 1999). Así, el 61% de estas muertes ocurrieron durante el sueño y el 71% de los pacientes con SUDEP

fueron encontrados en posición prona, en un estudio hecho en población ambulatoria de un hospital de referencia de nivel terciario Kloster y Engelskjón, 1999). Se ha sugerido que una creciente inestabilidad autonómica durante las convulsiones que ocurren mientras el paciente duerme, podrían ser un factor clave para SUDEP<sup>(6)</sup>. Además, la falta de asistencia en caso de compromiso respiratorio durante las crisis convulsivas nocturnas podrían contribuir a la muerte de estos pacientes<sup>3, 4, 6, 8, 10, 18</sup>.

Se ha demostrado un riesgo mayor de SUDEP en pacientes que reciben politerapia para el control de las crisis epilépticas, mientras que la monoterapia se ha mencionado como factor protector. También se habla de un riesgo mayor en las personas con epilepsia de inicio a edad temprana que se encuentran en tratamiento con lamotrigina<sup>18</sup>. Este medicamento se ha asociado con un aumento del riesgo de SUDEP en pacientes con epilepsia idiopática generalizada, pero no se ha establecido con certeza una asociación entre el uso de este fármaco y SUDEP en pacientes con epilepsia focal<sup>19</sup>.

La monoterapia con carbamazepina y sus cambios frecuentes y rápidos en los niveles plasmáticos también se han relacionado con SUDEP<sup>4, 10, 16</sup>.

Se ha descrito una mayor tasa de SUDEP en los ensayos clínicos de nuevos fármacos. Esto puede ser debido a la inclusión en el estudio de pacientes de alto riesgo más que por los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos<sup>1</sup>.

Otros factores de riesgo mencionados son la recurrencia de crisis epilépticas después de cirugía y el síndrome de QT largo familiar<sup>10</sup>.

## PREVENCIÓN

La primera línea de prevención es un buen control de las convulsiones, mediante el uso adecuado de fármacos antiepilépticos y una excelente adhesión al tratamiento<sup>3, 9-11</sup>.

Existen otras medidas que pueden reducir el riesgo de SUDEP como la supervisión durante la noche, el uso de almohadas anti-asfixia, evitar el consumo excesivo de alcohol y adoptar un estilo de vida saludable, evitando el estrés<sup>3, 10, 16</sup>.

La educación de los miembros de la familia y los cuidadores en resucitación cardiopulmonar, que incluya el uso de desfibriladores, son otras medidas que podrían prevenir la aparición de SUDEP, aunque es probable que esto aumente en estas personas, la carga emocional y los sentimientos de culpa en caso de fracaso<sup>10</sup>.

Desafortunadamente hasta un 30-40% de los pacientes siguen sufriendo de epilepsia intratable, por lo tanto todos los pacientes deben ser concientizados sobre el hecho de que el control completo de las convulsiones parece ser la única manera de prevenir SUDEP<sup>14</sup>.

## CONCLUSIONES

- La muerte súbita e inesperada en epilepsia, más conocida como SUDEP, ha llamado la atención de diversos autores en los últimos años, quienes la han clasificado en: definitiva, probable, posible, improbable o no SUDEP.
- Aunque es un fenómeno relativamente frecuente, responsable del 7 al 18% de las muertes en individuos con epilepsia, sigue siendo desconocido por muchos pacientes que padecen epilepsia y por muchos profesionales de la salud.
- Se debe investigar más a fondo sobre los mecanismos fisiopatológicos causantes del fenómeno, para tener teorías certeras, que permitan al médico tratante orientar mejor el tratamiento de los pacientes.
- Aún no hay un tratamiento preciso para evitar la muerte súbita en individuos con epilepsia, y se debe trabajar más en la prevención de éste

fenómeno, actuando especialmente sobre los factores de riesgo prevenibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. *Seizure*. 8. England: 1999 BEA Trading Ltd.; 1999. p. 347-52.
- Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 38. United States 1997. p. S9-12.
- Aridaliii RM. Sudden unexpected death in epilepsy: an important concern. *Clinics*. 2011;66(S1):65-9.
- Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia*. 2007;48(5):859-71.
- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-33.
- Scorza FA, Cavalheiro EA, Arida RM. Sleep later, remember now: the importance of sleep research on the occurrence of sudden unexpected death in epilepsy. *J Neurol Sci*. 298. Netherlands 2010. p. 167-8; author reply 8-9.
- 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.
- Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): update and reflections. *Neurol Clin*. 2009;27(4):1063-74.
- Neligan A, Bell GS, Sander JW. Sudden death in epilepsy. *BMJ*. 2011;343:d7303-?
- Duncan S, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;21(4):344-51.
- Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(2):201-7.
- Hirsch LJ, Donner EJ, So EL, Jacobs M, Nashef L, Noebels JL, et al. Abbreviated report of the NIH/NINDS workshop on sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2011;76(22):1932-8.
- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S6-8.
- Jehi L, Najm IM. Sudden unexpected death in epilepsy: impact, mechanisms, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 2:S66-70.
- Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian C. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathol*. 2011;21(2):201-8.
- Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):237-46.
- Milroy CM. Sudden unexpected death in epilepsy in childhood. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011;7(4):336-40.
- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-9.
- Schuele SU, Afshari M, Afshari ZS, Macken MP, Asconape J, Wolfe L, et al. Ictal central apnea as a predictor for sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):401-3.

## COMENTARIO SOBRE EL ARTÍCULO

“La vida es un soplo, y hay que aprovecharla”.  
Oscar Niemeyer.

Para muchas personas con epilepsia, la vida es mucho menos que un soplo. A diferencia de Oscar Niemeyer, quien sorprendió a la humanidad durante sus 104 años de vida prolífica, las personas con epilepsia se pueden ir antes, incluso sin avisar.

Son alarmantes las tasas de mortalidad por muerte súbita por epilepsia – SUDEP, que plantean un desafío a la comunidad médica y de ciencias básicas, sobre su fisiopatología, determinación de factores de riesgo y posible prevención. Se sabe que compromete más a personas con epilepsia refractaria, sintomática, con polifarmacia, con crisis tónico clónicas generalizadas y que asalta a las víctimas durante el sueño. Se han postulado mecanismos respiratorios, cardiovasculares,

autonómicos centrales o de ritmos cerebrales, que podrían llevar el mensaje de Tánatos. Entre las medidas de prevención están entre otras el ejercicio físico, la adherencia estricta al tratamiento farmacológico, la toma regular de omega 3, la reducción del estrés, el uso racional de medicamentos, la vigilia activa y, quizás la más agradable, dormir acompañado. Sin embargo, las medidas probablemente más efectivas sean la educación a la población y el acceso expedito a la cirugía de la epilepsia.

Quedan muchas puertas abiertas a la incógnita, a lo desconocido, a lo no comprobado, a la investigación, como por ejemplo: ¿Deberíamos utilizar de manera rutinaria beta bloqueadores o inhibidores de la recaptación de

serotonina en personas con epilepsia refractaria? ¿Deberíamos realizar estudios electrocardiológicos a los pacientes con epilepsia refractaria, y tratar de manera profiláctica aquellos con determinada variabilidad en su frecuencia? ¿Deberíamos implantar marcapasos cardíacos en aquellos con aplanamiento electroencefalográfico posictal de más de 30 segundos de duración? ¿Deberían los familiares entrenarse en resucitación cardiopulmonar? ¿Qué hacer con aquellos que quieren dormir solos?

Necesitamos respuestas para enfrentar la confabulación de Tánatos e Hypnos, que de un soplo nos arrebatan la vida, y tener la dicha disfrutarla como lo hizo el célebre arquitecto brasileño.

---

Jaime Carrizosa Moog, Profesor Neurología Infantil, Universidad de Antioquia.