

Epilepsia y Muerte Súbita. Revisión desde 1993-2000.

Angela Montero

Servicio de Neurología, Hospital de Carabineros, Santiago.

RESUMEN

Se realiza una revisión de la literatura publicada sobre Muerte Súbita en pacientes epilépticos desde 1993 hasta 2000, ya que en esa fecha fue fundada en Inglaterra por familiares de pacientes fallecidos por causa de Epilepsia, la organización EPILEPSY BEREAVE, lo que fue vital para concentrar las experiencias sobre SUDEP (Sudden Unexplained Death Epilepsy), definirla, estudiar sus factores de riesgo, como el mal control de crisis, alto déficit neurológico o handicap mental, crisis principalmente generalizadas. Investigar sus probables etiologías como la aparición durante las crisis de arritmias cardíacas o apnea central, su concomitancia con el uso de drogas antiepilépticas actuales o en proceso de estudio. El mejoramiento del registro de las causas de muerte en pacientes epilépticos permite predecir una frecuencia de riesgo de SUDEP en estos pacientes de 1:500 a 1:1000, aumentando a 1:200 en epilepsia severa; llevando esto a mejorar el control de los pacientes y de los servicios de salud, y de informar a los pacientes para su mejor adherencia a los tratamientos.

Desde que en 1993 en Inglaterra fuera fundada por los familiares de pacientes fallecidos por causa de la epilepsia, la organización «EPILEPSY BEREAVE», se ha mejorado el conocimiento de SUDEP (Sudden Unexplained Death Epilepsy), sus factores de riesgos, su prevención, mejorando el control de los pacientes y los servicios, vigilando una adecuada investigación y registro de las causas de muerte en pacientes epilépticos. Estudios epidemiológicos de O'Donoghue y Sander demostraron que el riesgo de SUDEP en la población epiléptica es 1:500 a 1:1000 pers/año, y es 1:200 en epilépticos severos.

DEFINICION

SUDEP es una muerte insospechada, inesperada, presenciada o no, sin causa traumática o por sofocación, que ocurre dentro de minutos a horas desde el inicio de una crisis, en un individuo que no es portador de otra enfermedad que produzca muerte súbita, durante una actividad de la vida diaria, donde el estudio post mortem no revele causa tóxica ni anatómica de la muerte.

Los factores de riesgo son edad joven, sexo masculino, bajos niveles de drogas antiepilépticas. La causa está aún poco clara aunque pudiera estar relacionada a disrritmia cardíaca o apnea central. Existen dos opiniones que precisan más esta definición, la de Nashef y la de Leetsma que excluyen el Status Epiléptico, ya que rara vez éste se asocia a mortalidad aguda (1-2%), considerando Nashef la asfixia como muerte por Epilepsia, no SUDEP; y Leetsma como causa posible. Para ayudar a definirla hay que tener presente:

1) Muerte durante la crisis: Evidencias en favor de una crisis sin testigos son la mordedura de lengua o labio, incontinencia, desorden del entorno, caída de la cama, secreciones orales, alteración de la expresión facial (1). Pero su ausencia no excluye las crisis.

2) Aspiración del Ex. Postmortem: La presencia de aspiración, edema pulmonar o secreciones bronquiales no son consideradas como causa suficiente de muerte.

3) Casos con posible Asfixia: Algunas muertes nocturnas son atribuibles a sofocación, pero la mayor parte de los SUDEP, no se encontraron en posición boca abajo con la almohada. La presencia de petequias hemorrágicas no son específicos de asfixia, ya que pueden desarrollarse posterior a la muerte (ej: Subpleurales, subpericárdicas, subendoteliales) (2) Petequias subconjuntivales pueden encontrarse también en enf. cardiovasculares y son el resultado del aumento de la presión vascular cefálica.

4) Trauma-sumersión: La muerte secundaria a quemaduras, asfixia, trauma no son SUDEP; pero son muertes en relación a crisis epilépticas.

5) Muerte en Enfermedad Cardiorespiratoria:

No es considerada como SUDEP.

6) Muerte en la Primera Crisis:

Puede ser anóxica, por tanto no es SUDEP.

Para el estudio de la incidencia se han usado tres estrategias:

- 1) Certificados de defunción (ex. toxicológico y postmortem acucioso).
- 2) Metodos de estudio de drogas antielépticos.
- 3) Seguir cohorte seleccionada a lo largo del tiempo.

En base a estos estudios se observó que la muerte global asociada con la epilepsia es 2 a 3 veces más que la población general. Hauser en USA (3), 1980 muestra que sobre los 29 años de seguimiento, la tasa de muerte standarizada (SMR), era de 2,3; siendo más alta en los primeros años, en hombres y con déficit neurológicos al nacer o sintomáticos. Estudios pediátricos sugieren que la tasa de mortalidad en niños puede ser hasta 13 veces (4). En el estudio de Rochester, la SMR para menores de 24 años era 8,5. En comparación con otras causa de muerte, una revisión publicada en 1990 reveló que SUDEP era 7-17%, accidentes 5-18%, Status epi. 1-10%. Existen pocos estudios pediátricos, uno de ellos revela (4) que el 12% de muertes en niños con epilepsia podrían ser debidos a SUDEP, especial-mente en epilepsia sintomática.

No son claros los mecanismos exactos por lo cual se produce SUDEP, pudieran ser: Apnea Central, Arritmia Cardíaca, Apnea Obstructiva, Disfunción Autonómica, Edema Pulmonar.

Tabla 1
Factores de Riesgo para SUDEP

- ADULTOS JOVENES
- CRISIS TONICO CLONICAS GENERALIZADAS
- EPILEPSIA NO CONTROLADA
- EPILEPSIA CRONICA
- EPILEPSIA SEVERA
- HANDICAPS NEUROLOGICO/ MENTAL DISMINUIDO
- CRISIS DURANTE EL SUEÑO
- CRISIS NO VISTAS
- BAJO NIVEL PLASMATICO DE DROGAS
- TEC
- SEXO MASCULINO
- EXCESO ALCOHOL

FACTORES DE RIESGO SUDEP

1) Control de Crisis: Es el factor más importante de riesgo, la mayor parte de los pacientes tienen crisis frecuentes, principalmente tónico clónicas. Pero también se han visto casos durante la primera crisis o en remisión con períodos libres de terapia. La falta de casos de SUDEP en el National General practice Study of Epilepsy (5) donde la mayoría de los casos son moderados o en remisión, aumenta la importancia de un buen control de crisis.

2) Déficit neurológico y handicap mental: El riesgo es más alto en epilepsias adquiridas primariamente post TEC, o Meningoencefalitis, que las idiopáticas o criptogénicas. En pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia se observan tasas de SUDEP de 1% al año.

3) Tipos de Crisis y Síndromes: El mayor número de casos reportados en la literatura tienen crisis tónico clónico generalizadas. Un sólo paciente tuvo epilepsia parcial compleja durante 20 años de seguimiento.

4) Crisis durante el sueño: En 2 estudios de cohortes, el primero de 26 pac, 12 fallecieron en el sueño; y el segundo en el St. Elizabeth's, una escuela internado para pacientes epilépticos, 301 pacientes con un

seguimiento a 4 años, hubo 28 muertos en este período y 14 eran SUDEP (SMR 1,59), 9 de ellos fallecieron en el sueño; por lo cual pareciera existir un factor asociado a la crisis que produzca bradicardia y paro cardiorespiratorio, por lo cual podrían ser útiles los sistemas de alarma.

5) Crisis sin testigos: Por ej., en el caso del St. Elizabeth's, todos los pacientes con SUDEP fallecieron en vacaciones, por lo tanto cuando había menos vigilancia. Es posible que la atención oportuna pueda llegar a prevenir la muerte (estimulación verbal o mover el paciente), por estimulación de reflejos respiratorios en una persona con apnea ictal o postictal (6).

6) Tratamiento con drogas.

No existe evidencia que los antiepilépticos pudieran generar SUDEP, aunque la Fenitoína y Carbamazepina podrían afectar la conducción cardíaca y predisponer a arritmias. Pareciera más riesgoso el pobre control de crisis.

7) Sexo: Más en hombres.

8) Edad: Todas las edades son susceptibles al SUDEP, aunque los adultos jóvenes son de mayor riesgo.

HALLAZGOS NEUROPATHOLOGICOS EN ESTUDIOS POSTMORTEM DE MUERTES SUBITAS EN EPILEPSIA.

Cuando no se encuentra en el estudio postmortem causa anatómica, química o toxicológica que explique la muerte, es certificado como SUDEP, en paciente epiléptico crónico. En el ex. de autopsia se observa un aumento de peso pulmonar y edema pulmonar, aumento del peso del corazón y del hígado, con aumento de la constitución grasa. También se han documentado aprox. 30-70% de lesiones estructurales cerebrales (7) contusiones antiguas, secuelas post infarto, quirúrgicas, esclerosis hipocampales severas unilaterales, disgenesias corticales, etc. y a veces más de una de ellas. En el estudio anatomopatológico del National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, se observaron cambios anóxicos en las células nerviosas de 3 casos de SUDEP en neocortex, hipocampo, ganglios basales, y tronco. Algunos de estos hechos ocurren a la hora del inicio del evento, pero en otros casos 4 a 6 hrs., por lo tanto a veces la muerte no es instantánea, también se observan anillos neurofibrilares en neuronas de la corteza temporal, substancia nigra, locus coeruleus y núcleo hipotalámico, especulando que el compromiso tardío de estos núcleos pudo haber afectado vías hipotalámicas autonómicas y esta haber sido la causa de muerte. En cuanto a niveles plasmáticos postmortem, los de carbamazepina no varían, pero los de fenitoína bajan al 50% por la degeneración proteica que ocurre dentro de los tres primeros días post mortem.

REGISTRO DE PARAMETROS RESPIRATORIOS EN PACIENTES EPILEPTICOS

Desde 1968 se viene observando que durante la crisis, existe un período de apnea evidenciado en hipoxia, por lo cual Jules Thorn Telemetry Unit at The National Hospital of Neurology and Neurosurgery, London, England, documentó parámetros respiratorios, esfuerzo respiratorio, flujos y saturación de O₂, junto con EEG y ECG durante las crisis epilépticas (79 crisis en 37 pac, 70% de complejas siendo 35% de ellas temporales). La apnea central fue observada en todas las crisis generalizadas y en 25 de las 70 crisis parciales; también hubo taquicardia, esta apnea es central y dura aprox. 10 a 75 seg (29 seg. promedio). La bradicardia es rara y sólo sigue al período de apnea.

CRISIS ARRITMOGENICAS

Desde la observación de Rusell's en 1906, donde durante la crisis el paciente tubo cesación del pulso, se han hecho múltiples estudios clínicos y experimentales que han demostrado cambios en el ritmo cardíaco durante la crisis, proponiendo en 1981 Jay y Leetsma (8) su rol en el SUDEP. En 1986 Blumhardt et al., describieron en 42% de 74 crisis espontáneas, taquicardia, pero también se han visto bradicardia y paros sinusales, existiendo una relación temporal entre el inicio de la descarga epiléptica en el EEG y la variación de frecuencia cardíaca. Estudios reportados con posterioridad en animales de experimentación y en cirugía de la epilepsia en humanos observan que estimulando la corteza insular izquierda se obtiene bradicardia y efecto depresor, la amplitud de este fenómeno era mayor al estimular la corteza posterior izquierda. Lo inverso se aplicaba a la corteza insular derecha (9). Las conexiones entre las cortezas insulares, sistema límbico e hipotálamo deja a los autores la idea de que esta región podría ser el centro de la arritmogénesis cortical.

ARRITMIAS: VARIABILIDAD CON FRECUENCIA CARDIACA Y DROGAS ANTIEPILEPTICAS (AEDs):

Arritmias inducidas por drogas antiepilépticas son raras, lo más frecuentes son bradiarritmias. La gran mayoría de las AEDs son agentes antiarrítmicos que actúan bloqueando los canales de sodio, de ahí que los AEDs pueden tener un efecto directo sobre el sistema de conducción cardíaca.

Fenitoína: Usada desde 1960, normaliza el período refractario prolongado del nodo A-V causado por la digoxina, observándose bradiarritmias sólo si se administra EV con rapidez.

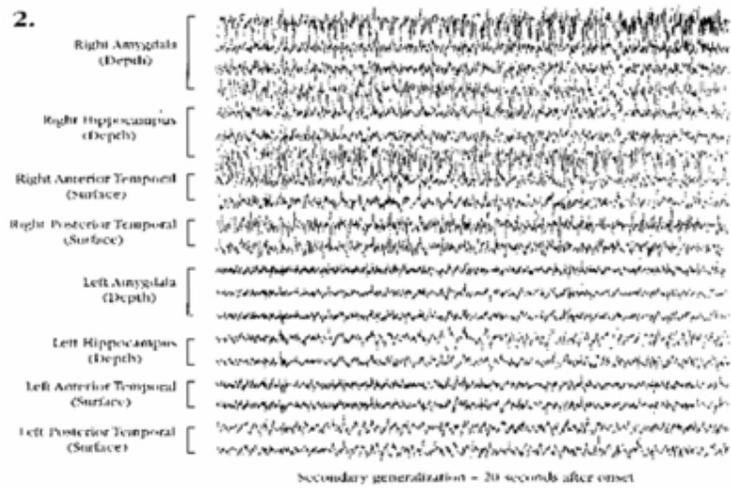
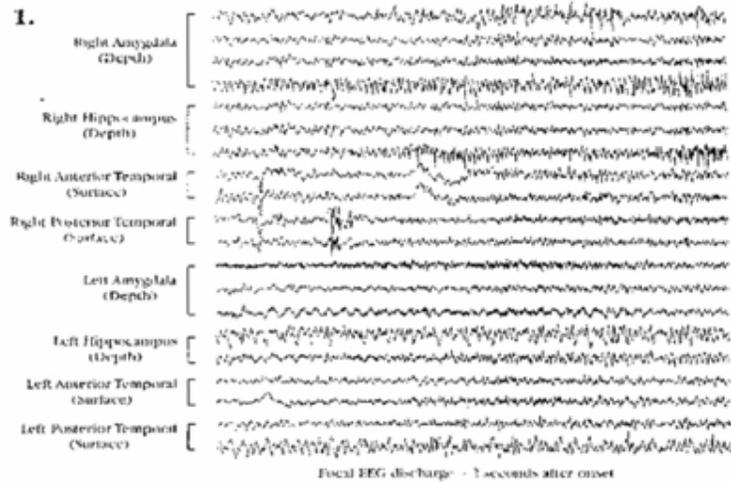
Carbamazepina: Existen numerosos reportes que documentan el efecto depresor de la administración de Carbamazepina oral, en dosis terapéuticas, sobre el sistema de conducción cardíaco, por una prolongación del intervalo P-Q a 16 mseg. Otros trabajos sin embargo como Matheoli (10) no encuentra diferencias entre el ECG previo y posterior a la ingesta de CBZ. Por tanto se analizó la frecuencia de arritmias al suspender la CBZ, demostrándose al registrar al 5° día ECG que aumentaba en 10 veces más extrasistolía ventriculares en 3 pac., por lo que en pacientes con enfermedad coronaria es un potencial generador de arritmias ventriculares.

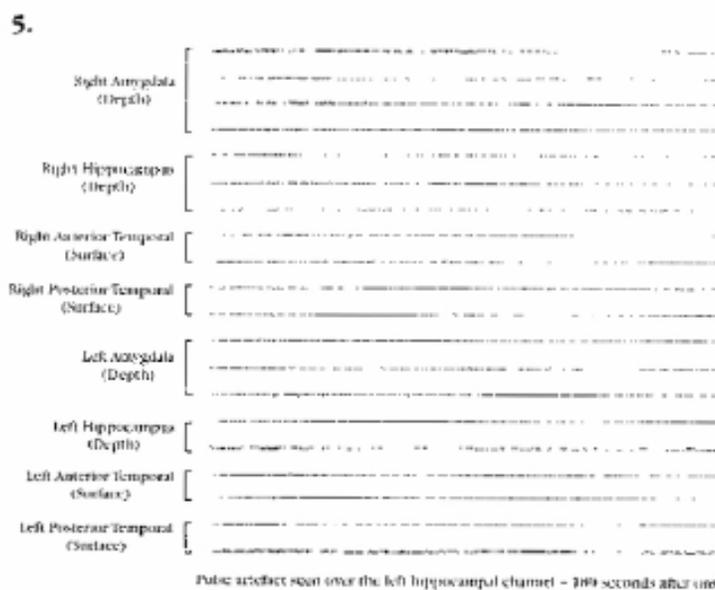
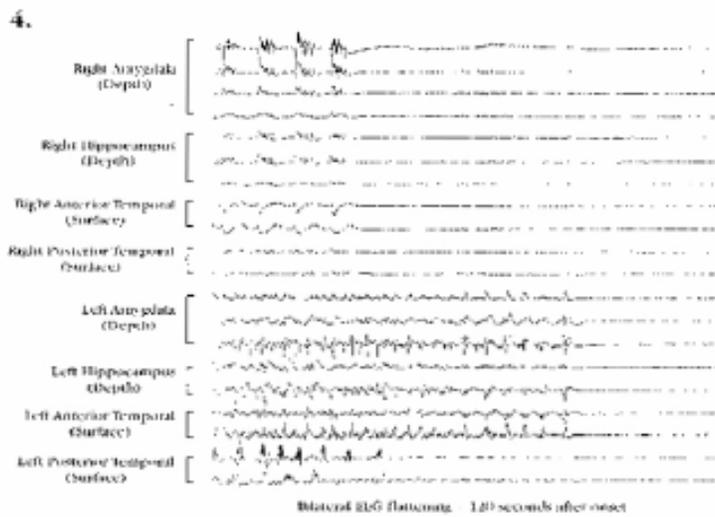
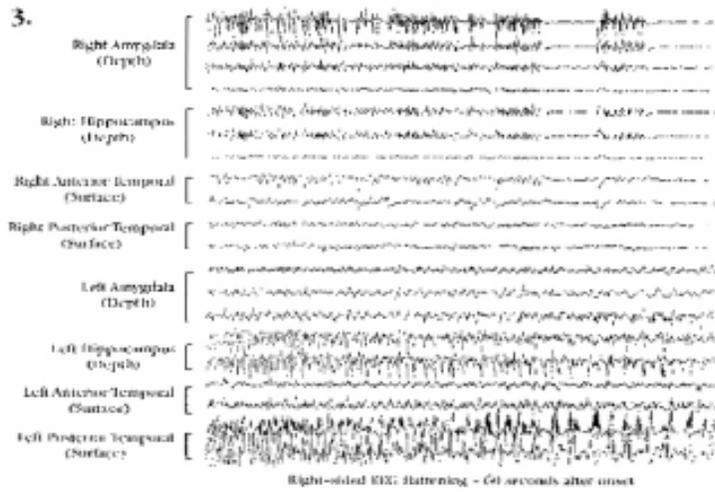
MONITOREO INTRACRANEAL DE UN CASO DE SUDEP (Ver figura N° 1) (10)

En el Burden Neurological Institute and Hospital, Bristol, England, se evidenció el primer caso de SUDEP durante el registro intracraneal con video monitoreo en un paciente de 47 años, sin antecedentes familiares de epilepsia. Nació de 36 semanas, sin alteración en el parto, ni crisis febriles, ni TEC. Es Ingeniero eléctrico. Inicia su epilepsia a los 19 años; en los últimos años la frecuencia de sus crisis es 2-3 veces/semana durante el día o la noche. Se quejaba de sensación desagradable, poca concentración luego quejado y crisis T-C, con confusión postictal; fue tratado con dosis altas de valproato de Sodio, Fenitoína, Carbamazepina, Vigabatrina, Lamotrigina, Gabapentina, y sus crisis aún eran incontrolables, por lo cual ingresó al Programa de Cirugía de la Epilepsia. Al momento del monitoreo recibía CBZ, FNT, Gabapentina. El EEG era polifocal, con descargas temporales izquierdas, temporales derechas y occipital derecha. EEG con electrodos esfenoidales mostraba espigas iniciándose al lado derecho, máximas en electrodo esfenoidal, y también se veían en electrodo esfenoidal izquierdo espigas y ondas lentas. TAC Cerebro mostraba infarto profundo medial occipital bilateral. RNM Cerebral mostraba aumento de la señal en la sustancia blanca de ambos lóbulos occipitales. SPECT observa una disminución del flujo sanguíneo cerebral en la parte medial del lóbulo temporal izquierdo. Test neuropsicológicos indicaban disfunción temporal bilateral y frontal, de mayor expresión al lado derecho. Como el EEG y la imagen focal no eran concluyentes y el paciente continuaba con sus crisis, se le ofreció un registro intracraneal. Se insertaron electrodos anterior y posterior temporales bilaterales, usando la técnica de ISG Viewing Wand e inserción de electrodos subdurales sobre la región anterior y posterior temporal con control de posición con RX y TAC Cerebro. Cuatro días después de la cirugía el paciente estaba sin crisis, y su medicación se había disminuido a la mitad. Luego 2 días después se suspendió, al 7° día sufrió 5 crisis y falleció a las 03:17 hrs. En el video se registró la clínica de las crisis, no hubo asfixia, ni dificultad en la respiración, el EEG indicó un inicio temporal mesial derecho que se generalizó, pero luego hubo un cese en el registro a derecha a los 60 seg. del inicio de la crisis, y el hemisferio izquierdo siguió mostrando descargas de puntas y luego también cesó a los 120 seg del inicio. No hubo registro respiratorio, ni de ECG, pero sí de frecuencia cardíaca, la que fue disminuyendo progresivamente, hasta desaparecer a los 180 seg. En la autopsia hubo congestión pulmonar, corazón normal, focos de infartos en lóbulo temporal derecho por inserción de electrodos y cambios agudos hipóxicos y la presencia de ulegyria bilateral occipital por injuria al nacer. En este caso no hubo arritmia cardíaca y no se observa muerte anóxica porque el EEG no mostraba ondas lentas. El hecho de que el hemisferio derecho hubiese cesado 8 seg. antes del izquierdo, sugiere que no hubo anoxia primaria.

El trabajo de Steriade et al (12) examinó las oscilaciones tálamocorticales que se producen en el cerebro durante el sueño, sugiriendo que en el sueño se activan sistemas de transmisión neuromoduladores que gatillan las células reticulares que inhiben las tálamocorticales, este sistema permite la abolición de la inhibición de células reticulares y disminuye la incidencia de descargas epilépticas. Estos sistemas moduladores podrían estar disminuidos durante el sueño. Puede ser que SUDEP sea causado por la inhibición completa directa de la actividad cerebral que pudiera ser como respuesta a una crisis, donde falla el sistema de reinicio de la actividad cerebral. En otros casos se ha observado cesación transitoria en

el EEG, pero que es posible que el paciente reinicie su actividad cerebral si es estimulado por otra vía, lo cual es muy significativo, ya que la mayoría de los SUDEP ocurren en la noche mientras duermen.





En base a toda la información expuesta se deben tomar las siguientes medidas:

- a) Tratar de dejar al paciente libre de crisis, manteniendo un buen nivel de drogas.
- b) Incorporar el riesgo-beneficio de las decisiones de inicio o suspensión de AEDs.
- c) Justificar los riesgos de experimentar drogas o cirugías en algunos pac. con severa epilepsia.
- d) Disminuir el tiempo entre ex. de ingreso y el comienzo del tratamiento.
- e) Prohibición de suspensión brusca de AEDs.
- f) Énfasis en buena relación médico-paciente.
- g) Asegurar un adecuado monitoreo y resucitación en pac. con alto riesgo.
- h) Tomar las debidas precauciones en la casa atendiendo los riesgos provocados por las crisis.

INFORMACION DE MUERTE SUBITA EN PERSONAS CON EPILEPSIA

«Epilepsy bereave»

Es un gran número de familias con experiencias similares de muerte de familiares por SUDEP, ninguno de sus miembros conocía los riesgos y observaron que informándose, éstos se minimizaban. Existen numerosas organizaciones a lo largo del mundo que aportan una información sobre SUDEP en sus publicaciones en revistas, partiendo de la base que si conozco los riesgos, puedo evitarlos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Nashef L, Sander J WAS, Garner S, Fish DR, Shorvon SD. Circunstancias surrounding sudden death in epilepsy: interviews with relatives. *Epilepsia* 1994; 35:18.
- 2) Gordon F. Subpleural, subpericardial and subendocardial haemorrhages. *J Forensic Med* 1955; 2:31-50.
- 3) Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 399-412.
- 4) Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:597-603.
- 5) Cockerell OC, Johnson AL, Hart YM, Goodridge DMG. The mortality of epilepsy: results from a prospective population based study. *Lancet* 1994; 344:918-921.
- 6) Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. *J Neurol. Neurosurgery and Psq* 2000 Feb; 68 (2):211-213.
- 7) Earnst MP, Thomas GE, Eden RA, Hossac KF. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia* 1992; 33:310-316.
- 8) Jay GW, Leetsma JE. Sudden death in Epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63(suppl) 1-66.
- 9) Oppenheimer SM., Gelg A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42:1727-32.
- 10) Matteoli S, Trappolini M, Curione M, Fanari F, Borgia MC, Puleni M. Effetti della Carbama-zepina sull' eccitoconduzione cardiaca in sogetti giovani. *G Ital Cardiol* 1994; 24:391-7.
- 11) Bird JM, Dembny AT. Sudden Unexplained Death in Epilepsy: An Intracranially Monitored Case. *Epilepsia*, 1997; 38 (suppl 11) S52-56.
- 12) Steriade M, McCormick DA, Segnoswski TJ. Thalamo cortical oscillations in the sleeping and arouse brain. *Scienci* 1993; 262:679-85.