



**Centro de Neurociencias de Cuba**

**Tesina del Diplomado**

**Introducción a las Neurociencias**

**Título: Factores clínicos y electrofisiológicos predictores de muerte súbita en la Epilepsia Fármacorresistente.**

**Autora:** Lic. Ivonne Jiménez Hinojosa

Especialista de I grado en Fisiología Normal y Patológica

**Tutora:** Dra. C. Lilia María Morales Chacón

Especialista de II grado en Neurofisiología Clínica

Profesora e Investigadora Titular

[Escriba aquí]

## La Habana, 2018

### RESUMEN

Entre el 25% y 30% de los pacientes epilépticos tienen poco control de las crisis epilépticas a pesar de la medicación con fármacos antiepilépticos conociéndose como Epilepsia Farmacorresistente (EFR), cerca del 50% de pacientes con EFR tiene un alto riesgo de fallecer de Muerte súbita e inexplicable(SUDEP). Han sido identificado factores de riesgo asociados al SUDEP , pero aún existe controversias por lo que decidimos evaluar predictores clínicos y electrofisiológicos de Muerte Súbita e Inexplicable en este tipo de epilepsia , lo cual sin duda contribuirá a dilucidar los diferentes factores de riesgo .Se realizó un estudio descriptivo en el Centro Internacional de Restauración a partir de diciembre de 2017 hasta mayo de 2018 en 9 pacientes con EFR y 7 con EFR fallecidos por SUDEP. En ellos se evaluaron variables clínicas predictores de SUDEP. El inicio temprano de la enfermedad, la larga evolución de la epilepsia y la presencia de crisis tónico clónica generalizada en la vigilia se observó en la mayoría de los casos estudiados.

Palabras claves: Epilepsia Farmacorresistente, Muerte Súbita e Inexplicable,

[Escriba aquí]

## ÍNDICE

Introducción.....	4
Objetivos.....	12
Materiales y Métodos... ..	16
Resultados.....	20
Conclusiones.....	25
Referencias bibliográficas.....	26
Anexos.....	35

[Escriba aquí]

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, frecuente que conlleva una importante carga de morbilidad, representando un 0,75% de la carga mundial de morbilidad. Afecta aproximadamente más de 50 000 000 de personas en todo el mundo (1).

En el 2010 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE según siglas en inglés) propuso una nueva clasificación etiológica de esta enfermedad: genético, estructural/metabólico y causas desconocidas respectivamente. Además se agrupan en distintas categorías: Síndromes electroclínicos, constelaciones y epilepsias de causas desconocidas (2).

Se manifiestan clínicamente con crisis epilépticas, estas se dividen en dos categorías principales: crisis parciales y crisis generalizadas. No obstante, dentro de cada una de estas categorías hay muchos tipos de crisis (2).

El diagnóstico diferencial de las crisis se basa en las pseudocrisis o crisis psicógenas. Se definen como episodios intermitentes, bruscos de breve duración y recuperación espontánea del estado basal, que simulan crisis epilépticas pero que ocurren como resultado de un trastorno psicológico más que de un disturbio eléctrico (3).

El 70% de los pacientes logran estar libre de crisis con tratamiento farmacológico antiepilépticos, sin embargo entre un 25-30% de ellos continúan con crisis a pesar del empleo de al menos dos fármacos antiepilépticos mayores (carbamazepina, difenilhidantoina, valproato, fenobarbital, primidona) a dosis máximas toleradas y durante periodos de tiempo adecuados (4).

[Escriba aquí]

La ausencia de control de crisis epilépticas a pesar de la medicación antiepiléptica se conoce como Epilepsia Farmacorresistente (EFR). La ILAE la define como la persistencia de crisis epilépticas no provocadas, diagnosticadas con certeza ,que interfieren con la vida diaria, tras dos o más fármacos antiepilépticos usados de forma adecuada en monoterapia o asociación, en las dosis terapéuticas máximas toleradas, con cumplimiento correcto durante un período prolongado, que puede acortarse en situaciones graves (5). Aunque los datos exactos de la prevalencia mundial en epilepsia refractaria son dispares, se estima cercana a los 15 millones de personas afectadas (6).

La EFR tiene efectos devastadores, no solo por la frecuencia de las crisis sino por la posibilidad de causar complicaciones severas entre ellas la Muerte Súbita e Inexplicable en Epilepsia (SUDEP) (7).

Se define como la muerte súbita, inesperada, con presencia o no de testigos, no traumática ni ahogamiento, en un paciente epiléptico, con o sin evidencias de que haya sufrido una crisis epiléptica al morir, en el que se haya descartado un estado convulsivo como causa de muerte y en el que la autopsia no proporcione evidencia alguna de causa anatómica o tóxica de muerte (8).

Se define una clasificación del SUDEP en relación con los estudios postmortem realizados y entregados .

SUDEP definitivo: La muerte ocurre en una persona relativamente sana (aparte de la epilepsia) confirmado en la autopsia.

SUDEP plus definido: Definida como el cumplimiento de los criterios de SUDEP previamente mencionados , asociados con una patología concomitante, a parte de

[Escriba aquí]

la epilepsia, diagnosticada antes o después de la muerte que podría haber precipitado el evento.

SUDEP probable o SUDEP plus: Casos que son similares a SUDEP definitivo, pero los datos post mortem no están disponibles.

SUDEP posible: Cuando existe una causa competente de muerte no se puede descartar SUDEP pero no hay suficientes datos en relación a las circunstancias de muerte y datos post mortem.

Cerca del SUDEP (casi SUDEP): Paciente que sobrevive más de 1 hora tras resucitación realizada después de presentar un paro cardiorrespiratorio sin causa identificada (9,10).

Representa una categoría significativa de mortalidad prematura en adultos jóvenes con EFR (15 - 45 años de edad) (11). La mayoría de las investigaciones han observado que los casos de SUDEP ocurren con asociación de crisis tónico-clónica generalizada (TCG) (12). Aunque recientemente se ha sugerido que puede ocurrir sin asociación de ella (13). Mayormente esta complicación ocurre durante la noche presumiblemente relacionada con el sueño (14).

La incidencia de SUDEP es 27 mayor que la Muerte Súbita Inexplicable por otras causas (15). La reportada en literatura va desde 1 a 7 por 1,000 pacientes por año dependiendo de la población y método utilizado (16). En la EFR la incidencia es 6 por 1,000 pacientes por año (17).

El 17% de todos los pacientes con epilepsia y cerca del 50% de todos los pacientes con EFR tiene un alto riesgo de fallecer de forma súbita (18).

Afortunadamente en niños la incidencia de SUDEP es muy baja ha sido estimada [Escriba aquí]

entre 1 a 2 por 1,000 niños por años (19).No obstante, el riesgo acumulado de morir por muerte súbita para un paciente con EFR desde su niñez es de casi un 15% (20).

En una muestra de 70 pacientes fallecidos con diagnóstico de epilepsia, entre 1986 y 1995 en dos hospitales en Cuba, se reportó como causa de muerte: Muerte Súbita e Inexplicable en tres pacientes (4%) (21).Es la segunda causa más frecuente de muerte en pacientes con Epilepsia Lóbulo Temporal Fármacorresistente en la atención terciaria de salud en Cuba (22).

La fisiopatología exacta del SUDEP aún no está esclarecida (23), pero se han postulados posibles mecanismos cardiacos, respiratorios y autonómico, separados o combinados involucrados en el desarrollo de la misma (24).

Los hallazgos post mortem en pacientes con diagnóstico de SUDEP se ha observado congestión y edema pulmonar. Algunas investigaciones han postulado que la depresión respiratoria que ocurre durante el periodo postictal de la crisis TCG agravándose la misma por la posición en decúbito prono que adopta el paciente al final de la crisis, incluyendo un origen genético son los causantes de estas alteraciones respiratorias (25).

Otro modelo plantea que la crisis TCG ejerce un efecto depresor sobre el centro respiratorio, causando hipoxemia, excitación de los quimiorreceptores periféricos, luego una bradicardia refleja siendo más marcada en adultos jóvenes epilépticos. Sin embargo otros estudios han postulado la hipótesis metabólica- respiratoria como la causante de estas complicaciones fatal, la cual se debe a la ausencia de

[Escriba aquí]

neuronas serotoninérgicas y receptores 5HT involucrados en el mecanismo de la hipoventilación (26).

Los mecanismos cardiacos y autonómicos mantiene una estrecha relación en la fisiopatología debido a la disfunción autonómica que aparece en los periodos ictales y postictales (27) sobre todo cuando la zona epileptógena está determinada en áreas cerebrales como la ínsula, giro cingular anterior, corteza frontal ventromedial y lóbulo temporal (28), la cual inducen variabilidad del ritmo cardiaco provocando bradicardia, taquicardia e incluso asistolia (29) y cambios eléctricos como: depresión o elevación del segmento ST durante y después de una crisis, inversión de la onda T, prolongación o acortamiento del intervalo QT después de una crisis TCG (30). Acentuándose en pacientes con Epilepsia Crónica Farmacorresistente (31), con inicio focal las crisis (32). Considerando la variabilidad del ritmo cardiaco reducida en pacientes con EFR un factor riesgo de SUDEP(33).

Estudios previos han reportado disminuida la frecuencia cardiaca en la Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente, pero no lo han correlacionado como un factor de riesgo (34).Otros autores vinculan la disfunción de los canales de sodio presente en el cerebro y corazón como el mecanismo potencial de las alteraciones electrofisiológicas cardiacas (35),destacándose la prolongación del intervalo QT en diferentes estudios tanto en humanos (36),como en animales de experimentación (37).

[Escriba aquí]



Se desconoce con certeza los predictores o factores de riesgo para presentar SUDEP, pero estudios epidemiológicos han evaluado varios predictores clínicos asociados, incluye incremento de la frecuencia de las crisis epilépticas, especialmente las crisis TCG con o sin inicio focal, considerado actualmente un potente factor de riesgo (38). Adicionalmente, los pacientes con crisis nocturnas también presentan un mayor riesgo (39). Tanto el inicio temprano de la epilepsia (antes de la edad de 16 años) como un largo curso de la enfermedad (duración de la epilepsia de 15 años o más) están asociados con un mayor riesgo de muerte súbita (40).

El bajo coeficiente intelectual (<70) (41) es considerado por algunos autores como un importante factor de riesgo. No obstante es cuestionado por otros investigadores (42).

Existe asimismo un riesgo según la distribución de género, siendo los hombres más vulnerables que las mujeres(43) ,por lo que puede influir en la aparición de esta complicación acompañado de otros factores de riesgo (44), aunque Shankar y colaboradores no coincidieron con lo anteriormente planteado, pero ellos y otros investigadores valoraron la ingesta de múltiples fármacos antiepilépticos como un factor importante (45), No obstante otros colegas mostraron contradicciones con respecto a la politerapia (46)

Curiosamente, la posición del cuerpo parece tener una influencia sobre el riesgo de muerte súbita en la epilepsia, así un estudio describe que el 73% de los víctimas son encontrados muertos en decúbito prono, tal y como ocurre en el síndrome de muerte súbita del lactante (47). Aunque un trabajo reciente lo

[Escriba aquí]

consideró un factor poco importante, pues requeriría de más casos para ser reafirmado (48).

Diferentes estudios epidemiológicos enfocan la posible relación entre los fármacos antiepilépticos y el SUDEP, solo la carbamazepina y lamotrigina ha estado implicada (49), aunque un extenso estudio de casos y controles del Reino Unido no encontró ningún tratamiento asociado con un mayor riesgo ni un mayor riesgo en pacientes con politerapia (50).

En los últimos estudios, un nuevo marcador de riesgo para SUDEP ha sido mencionado: la supresión generalizada del voltaje de la actividad eléctrica cerebral postictal (del inglés PGES) consistente en una reducción de la amplitud por debajo de 10 $\mu$ V (51) la cual se presenta después de las crisis TCG, en un alto porcentaje de casos de SUDEP (52).

De la observación de PGES en algunos casos de muerte súbita en epilepsia se ha derivado la hipótesis de que la PGES es un marcador de supresión de la actividad cerebral y por lo tanto podría conducir a una inhibición de la actividad cardiovascular y respiratoria, causando finalmente la muerte.

Se ha correlacionado la duración PGES con la gravedad del trastorno respiratorio postictal, duración mayor a 50 segundos se asocia con una mayor desaturación de oxígeno. Por lo que la duración PGES predice el riesgo y se ha postulado como el marcador electroencefalográfico con mayor riesgo asociado al SUDEP (53). Esta relación, sin embargo, no fue confirmada en otros estudios en grupos de pacientes más grande (54).

[Escriba aquí]

A pesar de los grandes avances científicos en Muerte Súbita e Inexplicable en las últimas dos décadas, la discusión de muertes potenciales relacionadas con las crisis TCG es todavía un tópico de discusión entre epileptólogos por lo que resulta de especial interés la evaluación de predictores clínicos y electrofisiológicos de Muerte Súbita e Inexplicable en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente, altamente vulnerables a esta complicación letal porque tiene poco control de sus crisis epilépticas, los mecanismos patogénicos exactos implicados no están aún clarificados y actualmente son cuestionados varios factores de riesgo estudiados por lo que no están esclarecidos del todo mostrando falta de uniformidad.

**PROBLEMA:** ¿Existen predictores clínicos y electrofisiológicos relacionados con la muerte súbita inexplicable en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente.

**HIPÓTESIS:** En los pacientes con Epilepsia Fármacorresistente existen predictores clínicos y electrofisiológicos de Muerte Súbita e Inexplicable.

[Escriba aquí]

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar predictores clínicos y funcionales de muerte súbita en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Evaluar variables electroclínicas, electrocardiográficas y respiratorias potencialmente predictoras de muerte súbita en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente
2. Describir el patrón electroencefalográfico en los estados ictal y postictal relacionado con las crisis tónica-clónicas generalizadas en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente.
3. Determinar el valor predictivo de variables clínicas y funcionales en la Muerte Súbita e Inexplicable en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente.

**Aporte teórico y práctico:**

Este estudio contribuirá a dilucidar los diferentes factores de riesgo asociado con la Muerte Súbita e Inexplicable en epilepsia, a través de la evaluación de diferentes variables clínicas y electrofisiológicas en pacientes con Epilepsia Fármacorresistente.

**Novedad y actualidad:**

La EFR reduce la calidad de vida e incrementa el riesgo de mortalidad, últimamente existe un decremento de la expectativa de vida causado principalmente por la Muerte súbita e Inexplicable en la Epilepsia (55).

La Muerte Súbita e Inexplicable es 20 veces más frecuente en población con epilepsia que en la población general en el contexto de una crisis TCG (56).

Representa la causa más común de muerte en pacientes con esta enfermedad,

[Escriba aquí]

específicamente en la EFR por lo que su prevalencia es más alta que en epilepsia bien controlada (16).

En la población adulta diferentes autores han descrito como principales factores de riesgo un control deficiente de las crisis TCG (57). En pacientes que presentan más de tres crisis TCG durante el año, el riesgo se incrementa en 8% (58). Diferentes estudios han señalado que en la tercera parte o en la mitad de los casos fallecidos por SUDEP ocurre durante el sueño (15) asociados con valores bajos de saturación de oxígeno (11).

Asimismo, se han relacionado la epilepsia de larga duración, demencia, retraso mental, asma, ataques nocturnos y género masculino (40). Otros factores relacionados son los niveles subterapéuticos de drogas anticonvulsivantes, politerapia y cambios constantes en fármacos antiepilépticos (58).

Por otra parte, se ha considerado asociación a ciertos comportamientos de riesgo tales como posición decúbito prono, abuso de alcohol y mala adherencia al medicamento antiepiléptico (47,57).

Actualmente algunos factores no han sido aclarados, dentro de ellos se destaca la terapia combinada con diferentes fármacos antiepilépticos. Debido a que no se ha podido verificar si es la combinación de fármacos lo que aumenta el factor riesgo o si es que la combinación de fármacos traduce un mal control de la enfermedad con múltiples crisis, lo que si se ha determinado como un factor de riesgo (46).

Al observar los factores que podrían estar involucrados, destacan que muchos de ellos se relaciona con el mal control de las crisis por lo que podría decirse que

[Escriba aquí]

SUDEP es crisis relacionado. Los factores de riesgo consistente en diferentes estudios son bajo control de las crisis, crisis TCG y epilepsia de larga duración (47).

Por otra parte se ha considerado la supresión generalizada del voltaje de la actividad eléctrica cerebral después de una crisis TCG un biomarcador (59). Se ha constatado que la supresión va acompañada de una desaturación de oxígeno y es más frecuente durante el sueño (60) pero críticamente, algunos autores señalan que este fenómeno electrofisiológico se produce en al menos un 50% de todas las crisis TCG no letales, y este tiene en cada paciente una alta variabilidad respecto a su aparición y duración (54). Además, durante la supresión en el electroencefalograma de superficie, en la mayoría de los casos la actividad cerebral local persiste en el electroencefalograma intracraneal (61).

En consecuencia, el valor de la supresión generalizada del voltaje de la actividad eléctrica cerebral como biomarcador del electroencefalograma para el futuro del SUDEP se valoraría como muy bajo (62).

Los eventos cardiacos han sido propuestos como la causa del SUDEP. La variabilidad de la frecuencia cardiaca reducida y cambios en el intervalo QT son considerados biomarcadores. Los cambios en la frecuencia cardiaca probablemente resulta ser progresiva en las crisis repetitivas exacerbándose durante el sueño (63).

Dada la escasa información en relación a la causa de muerte súbita en pacientes epilépticos, y la no existencia de uniformidad de los factores de riesgo implicados

[Escriba aquí]

en esta. Decidimos evaluar en los pacientes con Epilepsia Fármacorresistente predictores clínicos y electrofisiológicos con el fin de identificar los factores de riesgo asociados con la Muerte Súbita en este tipo de epilepsia, considerada más vulnerable por la persistencia de las crisis.

[Escriba aquí]

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el período comprendido diciembre de 2017 y mayo de 2018, en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), de La Habana, Cuba.

La muestra estuvo conformada por 16 pacientes con diagnóstico de EFR atendido en el CIREN, 7 de ellos fallecieron por SUDEP. Se revisaron historias clínicas de los fallecidos.

Criterios de inclusión:

Pacientes con EFR de 15 o más años de edad

Pacientes con registros útiles de función respiratoria y cardiovascular (objetivo 1)

Pacientes con registros útiles de Video EEG (para el objetivo 2)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otra enfermedad neurológica y/o sistémica concomitante.
- Pacientes con disfunción autonómica
- Embarazadas con EFR, en el momento del estudio
- Pacientes alcohólicos con EFR.
- No consentimiento informado

La muestra estuvo dividida en 2 grupos:

Grupo: 1 Pacientes con EFR no fallecidas.

Grupo: 2 Fallecidos de Muerte Súbita e Inexplicable en Epilepsia

.

[Escriba aquí]



## **Instrumentos para evaluar**

Utilizamos dos cuestionarios, el Inventario de riesgo de SUDEP (SUDEP-7) validado por Walczak y colaboradores para evaluar variables clínicas predictores de SUDEP en los grupos estudiados (Ver anexo 1) y el cuestionario stop-bang para evaluar el riesgo de Apnea Obstructiva del Sueño en pacientes con EFR no fallecidas (Ver anexo 2).

Se realizó monitorización de video -EEG mediante la colocación de 32 electrodos de superficie según el sistema internacional 10-20 sobre el cuero cabelludo a los pacientes ingresados en la unidad de telemetría bajo la vigilancia estricta de los especialistas en Neurofisiología y enfermeras. Se colocaron además electrodos adicionales extracraneales, y registros poligráficos de Electrocardiograma, Electromiografía. Empleamos para registrar la actividad eléctrica cerebral el Equipo Stellalle Harmonie. La impedancia de los electrodos estuvo por debajo de los 5 kΩ.

Utilizamos el equipo apnea ABP para el monitoreo de parámetros respiratorios, presión arterial y frecuencia cardiaca. Se registró la actividad eléctrica cardiaca mediante un equipo de electrocardiograma.

### **Definición de variable:**

- **Variables demográficas:** edad, sexo.
- **Variables clínicas:** tipos de crisis, tipos de epilepsias, factores de riesgo según SUDEP-7, Posición en que duerme, numero de crisis según estado funcional, inicio de la enfermedad ,duración de la enfermedad, frecuencia

[Escriba aquí]

de crisis-TCG/mes, cantidad de fármacos, tipos de fármacos antiepilépticos y nivel de riesgo de apnea obstructiva de sueño.

- **Variables funcionales:**

Actividad eléctrica cerebral: duración de la PGES, amplitud de la PGES

**Respiratorias:** saturación de oxígeno en sangre arterial, frecuencia respiratoria.

**Cardiovasculares:** frecuencia cardíaca, presión arterial, longitud del intervalo QT , variabilidad de la frecuencia cardíaca a través de las medidas que incluye SDNN (media de la desviación standard de todos los intervalos R-R), SDANN (desviación standard de todos los intervalos, R-R sucesivos en 5 minutos de época), y RMSSD( raíz cuadrada de los diferentes intervalos R-R sucesivos)

**Aspectos éticos:**

Se informó verbalmente y por escrito a los pacientes incluidos, acerca de las características y objetivos de la investigación. La aprobación se obtuvo mediante la firma de un consentimiento informado. Los individuos que formaron parte del estudio fueron correctamente informados, pues en el documento se encontraba de manera explícita y comprensible toda la información relevante.

El documento del consentimiento informado fue fechado y firmado por el investigador, el paciente y un testigo que participó en el proceso de captación. Se firmaron dos copias, una que fue entregado al paciente y otra conservada por el investigador responsable. La firma del consentimiento informado por cada participante no liberará a los investigadores, instituciones u otras personas y  
[Escriba aquí]

entidades involucradas en este estudio de las responsabilidades y obligaciones por negligencia.

**Análisis estadístico:**

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa Statistica 8.0 Copyright Stat Soft .inc.1984-2007 para la realización de estadística descriptiva en variables evaluadas, mostrándose los resultados en tablas.

[Escriba aquí]

## RESULTADOS:

Los resultados preliminares mostrados se corresponden con el objetivo 1 donde evaluamos algunas variables clínicas potencialmente predictores de muerte súbita en dos grupos: uno conformado por pacientes con EFR no fallecidos (grupo1) y epilépticos con farmacorresistencia fallecidos por SUDEP (grupo 2).

### 1. Características demográficas de los casos estudiados.

La tabla 1 muestra las características demográficas de los 9 pacientes con Epilepsia y 7 fallecidos por SUDEP.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes con Epilepsia y fallecidos por SUDEP.

GRUPO	NO	SEXO		EDAD MEDIA $\pm$ DS	TIPO DE EPILEPSIA
		F	M		
Pacientes con Epilepsia	9	5	4	29,77 $\pm$ 11,82	Farmacorresistente
Epilépticos Fallecidos por SUDEP	7	2	5	38,00 $\pm$ 13,49	Farmacorresistente

Fuente: planilla de recolección de datos

[Escriba aquí]

## **2. Evaluación de variables clínicas predictores de muerte súbita en pacientes con Epilepsia farmacorresistente no fallecidas.**

Se constató que la enfermedad se inició en edades tempranas, con duración prolongada y crisis TCG en la mayor de los casos (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación de variables clínicas predictores de SUDEP en pacientes con epilepsia farmacorresistente no fallecidos.

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MÍNIMO</b>	<b>MÁXIMO</b>	<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>
<b>Edad de inicio de la enfermedad</b>	<b>8,11</b>	<b>3,00</b>	<b>18,00</b>	<b>5,035</b>
<b>Duración de la epilepsia</b>	<b>22,66</b>	<b>5,00</b>	<b>46,00</b>	<b>13,42</b>
<b>Frecuencia de crisis-TCG/mes</b>	<b>9,22</b>	<b>0</b>	<b>30,00</b>	<b>12,29</b>

Fuente: planilla de recolección de datos

[Escriba aquí]

La tabla 3 muestra que en la mayoría de los pacientes epilépticos no fallecidos las crisis ocurren en vigilia, duermen en decúbito supino y solo consume menos de 3 fármacos antiepilépticos (ausencia politerapia).

Tabla 3: Valoración de variables clínicas predictores de SUDEP en personas con epilepsia farmacorresistente no fallecidas.

<b>Crisis según estado funcional promedio</b>			<b>Posición en que duerme promedio</b>			<b>Cantidad de fármacos promedio</b>	
Despierto	Dormido	Ambos	DS	DP	DL	NPT	PT
9,67	3,22	16,12	6,45	12,90	9,67	77,78	22,22

Fuente: planilla de recolección de datos.

Leyenda: DS (decúbito supino), DP (decúbito prono), DL (decúbito lateral), NPT (menos de tres fármacos antiepilépticos), PT (tres o más fármacos antiepilépticos).

[Escriba aquí]

### **3. Evaluación de variables clínicas predictores de muerte súbita en fallecidos por SUDEP.**

El inicio temprano de la enfermedad predominó en los casos fallecidos al constatarse una media de 11,08 años. Se observó además que tuvieron una larga evolución de la enfermedad y presentaron crisis TCG todos los casos (Tabla 4).

Tabla 4: Comportamiento de las variables clínicas predictores de SUDEP en epilépticos fallecidos por muerte súbita inexplicable.

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MÍNIMO</b>	<b>MÁXIMO</b>	<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>
<b>Edad de inicio de la enfermedad</b>	<b>11,08</b>	<b>0,60</b>	<b>44,00</b>	<b>15,30</b>
<b>Duración de la enfermedad</b>	<b>26,85</b>	<b>7,00</b>	<b>45,00</b>	<b>13,18</b>
<b>Frecuencia de crisis- TCG/mes</b>	<b>18,42</b>	<b>4 ,00</b>	<b>47,00</b>	<b>15,69</b>

Fuente: planilla de recolección de datos.

[Escriba aquí]

La mayor parte de las personas fallecidas las crisis epilépticas ocurrieron en vigilia, dormían en decúbito supino y estuvieron medicados con menos de 3 fármacos antiepilépticos (Tabla 5).

Tabla 5: Evaluación de variables clínicas predictores de SUDEP en epilépticos fallecidos.

<b>Crisis según estado funcional promedio</b>			<b>Posición en que dormían promedio</b>			<b>Cantidad de fármacos promedio</b>	
Despierto	Dormido	Ambos	DS	DP	DL	NPT	PT
42,85	28,57	28,57	57,14	14,28	28,57	57.14	42,86

Fuente: planilla de recolección de datos.

Leyenda: DS (decúbito supino), DP (decúbito prono), DL (decúbito lateral), NPT (menos de tres fármacos antiepilépticos), PT (tres o más fármacos antiepilépticos)

[Escriba aquí]



## **CONCLUSIONES PARCIALES.**

La mayor parte de los casos estudiados tuvieron un inicio temprano de la enfermedad, así como una larga evolución de la misma.

[Escriba aquí]

## REFERENCIA BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud, (2016) Epilepsia online Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/> [Accessed 17 Apr.2016].
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-685.
3. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46:1499-1507
4. Gómez-Alonso J, Giráldez BG. Epilepsia: una nueva definición para una vieja enfermedad. *Rev Neurol* 2007; 45: 126-7.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.,
6. Espinosa-Jovel CA, Pardo CM, Moreno CM, Vergara J, Hedmont D, Sobrino-Mejía FE. Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia. *Neurologia* 2014; Dec 15. [Epub ahead of print]
7. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011; 52: 2181-91.

[Escriba aquí]

8. Donner EJ. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Currents*. 2011;11:45–9.
9. Sowers LP, Massey CA, Gelthbach BK, Granner MA, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: Fatal post-ictal respiratory and arousal mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 189:315–323.
10. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53 :227—33.
11. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology* 2016; 86: 779-786.
12. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 271-282
13. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, Sperling M, Zonjy B, Lacuey N, et al. NonseizureSUDEP: sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia* 2016;57:1161–8
14. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15:1075–1088.
15. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia* 2013; 54: 1613-20.

[Escriba aquí]

16. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: Basic mechanisms and clinical implications for intervention. *J Neurool Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr; 87(4):402-13.
17. Thurman DJ. The epidemiology of SUDEP: a public health perspective. In: *Partners Against Mortality in Epilepsy Conference Summary*. *Epilepsy Curr* 2013; 13:9.
18. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav* 2015; 42: 29-34.
19. Harden C, Tomson T, Gloss D et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017
20. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014; 55:1479—85.
21. Bender JE, León LM, Rodríguez MP. Mortalidad en Epilepsia en la provincia de Sancti Spíritus, Cuba. *Rev Mex Neuroci*. 2001; 2:40-7. <http://revmexneuroci.com/articulo/mortalidad-en-epilepsia-en-la-provincia-de-sancti-spiritus-cuba>
22. Andrade-Machado R, Benjumea-Cuartas V, Santos-Santos A, Sosa-Dubon MA, Garcia-Espinosa A, Andrade-Gutierrez G

[Escriba aquí]

- Mortality in patients with refractory temporal lobe epilepsy at a tertiary center in Cuba. *Epilepsy & behavior* 2015; 53:154
23. Shorvon, S., Tomson, T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet Neurol* 2011 ; 2028–2038.
24. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10:271–82.
25. Goldman A, Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:166-174.
26. So EI .What is known about Mechanisms of underlying SUDEP. *Epilepsy* 2008;49:-8
27. Smithson W. Sudden unexpected death in epilepsy:Addressing the Challenges *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014, 14:502.
28. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Relationship between seizure episode and sudden cardiac arrest in patients with epilepsy a community-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:912–916.,
29. Shmuelly S, Van der Lende M, Lamberts RJ, et al. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure*. 2017; 44:176–183.
30. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–282 36-38

[Escriba aquí]

31. Yildiz GU, Dogan EA, Dogan U, Tokgoz OS, Ozdemir K, Genc BO, et al. Analysis of 24-hour heart rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2011;20:349–54 42,43,44,45
32. Baysal-Kirac L, Güven Serbest N, Şahin E, Özlem Dede H. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy *Epilepsy & Behavior*. 2017; 71: 60–64.
33. Shaffer F, Ginsberg J. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms *Frontiers in Public Health*. 2017; 5: 258.
34. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Relationship between seizure episode and sudden cardiac arrest in patients with epilepsy a community-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 912–916.,
35. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014; 38 : 172-9.
36. Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C, Mund MT, Morris M, Malafosse A, et al. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia* 2010; 51 : 1915-8.
37. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013;8: 778-43
38. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*. 2012;53: 249—5284.

[Escriba aquí]

39. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*. 2012; 53: 253—7.
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: 1150—9.
41. Young C, Shankar R, Palmer J et al. Does intellectual disability increase sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) risk. *Seizure* .2015; 25:112–116. 99, 90-91
42. Tomson T, Surges R, Delamont R et al .Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia* 2016; 57(Suppl. 1):4–1693,94,95
43. Amorim HA, Scorza CA, Cavalheiro EA, Albuquerque M, Scorza FA. Profile of neurologists in Brazil: a glimpse into the future of epilepsy and sudden unexpected death in epilepsy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68:896-8. Waddell B, McColl K, Turner C et al. Are we discussing SUDEP? A retrospective case note analysis. *Seizure* 2013 22(1):74–76.
44. Shankar R, Walker M, McLean Brenda, Laugharne. Steps to prevent SUDEP: the validity of risk factors in the SUDEP and seizure safety checklist: a case control study. *J. Neurol*. 2016; 263, 1840–1846.
45. Clark D, Riney K. A population-based post mortem study of sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2015;23:58—62

[Escriba aquí]

46. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2015;84:703
47. Shankar R. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure* 2013; 22(10):812–7.
48. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Tauboll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012; 53:258–66.
49. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005; 64:1131–3.14. .
50. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2010; 68:787—96.
51. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, Maillard L, Bartolomei F, Szurhaj W, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology* 2015; 85:1598-603.
52. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, 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.
53. Lamberts RJ, Gaitatzis A, Sander JW, Elger CE, Surges R, Thijs RD. Postictal generalized EEG suppression: an inconsistent finding in people with multiple seizures. *Neurology*. 2013; 81:1252—6.

[Escriba aquí]



54. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 2013;54:495–501
55. Thurman DJ, Hersdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014; 55:1479-1485.
56. Donner JE. Sudden unexpected death in epilepsy: Who are the children at risk? *Paediatr Child Health*, 2014; 19:239.
57. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *NEJM*, 2011; 365:1801-11
58. Latreille V, Abdennadher M, Dworetzky A, Rame J, White D. Nocturnal seizures are associated with more severe hypoxemia and increased risk of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia* . 2017;1-5.
59. Peng W, Danison J, Seyal M. Postictal generalized EEG suppression and respiratory dysfunction following generalized tonic-clonic seizures in sleep and wakefulness. *Epilepsia*. 2017; 58(8):1409–1414.
60. Altenmüller D-M, Schulze-Bonhage A, Elger CE, Surges R. Local brain activity persists during apparently generalized postictal EEG suppression. *Epilepsy Behav EB*. 2016; 62:218—24.60.
61. Hampel K, Rocamora Z, Quesada C. Desentrañando los misterios de la muerte súbita en epilepsia. *Neurología*. 2017; xxx:xxx—xxx.
62. Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, et al. Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res* 2016; 125:10–18.

[Escriba aquí]

63. Surges R, Scott CA, Walker MC, Enhanced QT. Shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology* 2010;74: 421–6.

[Escriba aquí]

ANEXO: 1 Inventario de riesgo de SUDEP (SUDEP-7, versión 2.0) validado por Walczak y colaboradores.

Factores de riesgo de SUDEP	Odds ratio	Puntuación
1. Más de tres crisis TCG en el pasado año.	8.1	0 o 2
2. Una o más crisis TCG en el pasado año.	2.4	0 o 1
3. Una o más crisis de cualquier tipo en los últimos doce meses	2.2, 3.8, 4.6	0 o 1
4. Más de 50 crisis epiléptica por mes	11.5	0 o 2
5. Duración de la epilepsia más de 30 años	13.9	0 or 3
6. Uso de tres o más fármacos antiepilépticos	4.0	0 o 1
7. Coeficiente9 intelectual menor de 70	5.0	0 o 2

[Escriba aquí]

Anexo 2: Cuestionario STOP-Bang actualizado

¿Ronquidos?

Sí No ¿Ronca fuerte (tan fuerte que se escucha a través de puertas cerradas o su pareja lo codea por roncar de noche)?

¿Cansado/a?

Sí No ¿Se siente con frecuencia cansado, fatigado o somnoliento durante el día (por ejemplo, se queda dormido mientras conduce o habla con alguien)?

¿Lo observaron?

Sí No ¿Alguien lo observó dejar de respirar o ahogarse/quedarse sin aliento mientras dormía?

Sí No ¿Presión?

¿Tiene o está recibiendo tratamiento para la presión arterial alta?

Sí No

¿Presenta un Índice de masa corporal de más de 35 kg/m<sup>2</sup>?

Sí No ¿Tiene más de 50 años?

Sí No ¿El tamaño de su cuello es grande? (Medido alrededor de la nuez o manzana de Adán)

Sí No Si es hombre, ¿el cuello de su camisa mide 17 in/43 cm o más?

Si es mujer, ¿el cuello de su camisa mide 16 in/41 cm o más?

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]