



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MUERTE SÚBITA E INESPERADA EN LA EPILEPSIA (SUDEP) SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY

Luis Fernando Castro Vargas *

RESUMEN:

El SUDEP se refiere a la muerte súbita e inesperada con o sin testigos, no traumática, y no por ahogamientos en un paciente epiléptico, con o sin evidencia 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 una causa anatómica o tóxica de la muerte. Aunque SUDEP ha sido reconocida desde el siglo XIX, sólo en las últimas dos décadas se le ha dado la importancia que ésta requiere. La frecuencia de SUDEP depende de la severidad de la epilepsia pero en general el riesgo de muerte súbita es de 20 veces mayor que el de la población en general. El edema pulmonar neurógeno, la apnea central y la arritmia cardíaca, inducidos por una descarga α -adrenérgica de origen central, constituyen los tres mecanismos fisiopatogénicos más estrechamente relacionados con la SUDEP. Por lo anterior obliga al clínico a realizar una minuciosa autopsia la cual debería incluir un examen neuropatológico que documente los cambios cerebrales que subyacen a la epilepsia, toxicología y el examen del corazón, los pulmones y otros órganos.

PALABRAS CLAVE:

Muerte súbita e inesperada en la epilepsia (SUDEP), crisis generalizadas tónico-clónicas (TCG), edema pulmonar neurógeno (EPN), arritmias.

ABSTRACT:

The SUDEP refers to the sudden and unexpected death with or without witnesses, non-traumatic, and not drowning in an epileptic patient, with or without evidence that he suffered a seizure at death, in which a state is ruled seizure as the cause of death in the autopsy did not provide evidence of a toxic or anatomic cause of death. Although SUDEP has been recognized since the nineteenth century, only in the last two decades has been given the importance it requires. SUDEP frequency depends on the severity of epilepsy but in general the risk of sudden death is 20 times higher than the general population. Neurogenic pulmonary edema, central apnea and cardiac arrhythmias induced by α -adrenergic shock of central origin, pathophysiologic mechanisms are the three most closely related to SUDEP. This forces the clinician to perform a thorough autopsy, which should include neuropathological examination to document brain changes that underlie epilepsy, toxicology and examination of the heart, lungs and other organs.

KEY WORDS:

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), generalized tonic-clonic (GTC), neurogenic pulmonary edema (EPN), cardiac arrhythmias, apnea.

* Médico residente de Medicina Legal, Departamento de Medicina Legal; poder Judicial, Costa Rica. lcastrov@poder-judicial.go.cr

Recibido para publicación: 15 de enero de 2011 Aceptado: 07 de febrero de 2011



GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA.

Pocas enfermedades ofrecen una historia tan amplia y variada como la epilepsia. Con causas de lo más diversas: desde estar poseídos, endemoniados o enfermos mentales; con una larga lista de nombres que la describirían según la “causa” de la misma y con una nutrida lista de remedios; la mayoría ineficaces hasta principios del siglo XX. Todas las grandes figuras del pasado se han pronunciado sobre la epilepsia, aún sin tener mucho que decir. A la vez, ninguna enfermedad es comparable a la epilepsia en las manifestaciones clínicas de ésta, capaz de hacer perder la conciencia a quien la padece para recobrarla poco después como si nada hubiera pasado.

Miles de años antes de Cristo, las antiguas culturas hacían referencia a la sintomatología, el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia. En la búsqueda del origen de este desorden, cada civilización hizo interpretaciones que se relacionaron con la superstición, los poderes sobrenaturales o la posesión demoníaca.

Sería Hipócrates y sus discípulos de la Escuela de Cos, quienes desarrollas en Grecia la ‘medicina científica’. Fue él la primera persona que describiese el origen de la epilepsia de manera correcta; declarándola una enfermedad natural que provenía del cerebro.

De hecho, la creencia extendida en muchos países, de considerar que lo que le sucedía a quien sufría una crisis epiléptica era producto de una fuerza o energía sobrenatural se reflejó en el nombre otorgado a este desorden: epilepsia deriva de la palabra griega “epilambanein” que significa agarrar ó atacar.

Desde las épocas más antiguas, aparecería la epilepsia como enfermedad avergonzante, por ejemplo en el Código Hamurabi se permitía la devolución de los esclavos si éstos padecían epilepsia. De hecho el estigma que rodea a la enfermedad es tan grande que en la actualidad perdura.

No será hasta el Siglo XIX cuando el cerebro se empezara a estudiar, a conocer sus funciones,

y se empezó a considerar la epilepsia como enfermedad natural cuyo origen es el cerebro.

DEFINICIÓN

La epilepsia se definió en el pasado (Hughlings Jackson, 1870) como un trastorno intermitente del sistema nervioso causado por “una descarga excesiva y desordenada del tejido nervioso cerebral sobre los músculos”. La descarga ocasiona una pérdida casi instantánea del conocimiento, alteraciones de la percepción, trastorno de la función psíquica, movimientos convulsivos, alteración de las sensaciones o algunas combinaciones de estos fenómenos. La diversidad de las manifestaciones clínicas plantea una dificultad terminológica.

El término convulsión se refiere a un paroxismo intenso de contracciones musculares repetitivas involuntarias.

El paciente algunas veces siente la llegada de una crisis por diversos fenómenos subjetivos (un pródromo). Durante algunas horas se siente apático, deprimido, irritable, o muy rara vez, lo opuesto, extasiado. Una o más sacudidas mioclónicas del tronco o de las extremidades, mientras está despierto, anuncian que una crisis se presenta más adelante durante el día. En más de la mitad de los casos hay cierto tipo de movimiento durante unos cuantos segundos antes de perderse la conciencia (giro de la cabeza y de los ojos o todo el cuerpo o sacudidas intermitente de una extremidad), aunque el paciente no lo recuerda y esta información sólo se obtiene de un observador. Calambres o dolores abdominales, sensación de hundirse, tensión en el epigastrio, palidez, o rubor de la cara, cefalea pulsátil, constipación o diarrea también forman parte del estado prodrómico, pero aún no se les encuentra con la suficiente consistencia para que sean de utilidad.

CLASIFICACIÓN

Las crisis convulsivas se clasifican de diversas maneras: de acuerdo con su etiología supuesta, es decir, idiopática (primaria) o sintomática (secundaria); su sitio de origen; o con base



en su forma clínica (generalizadas o focales), su frecuencia (aisladas, cíclicas, prolongadas o repetitivas). O según su correlación electrofisiológica.

Es necesario distinguir entre la clasificación de convulsiones y la clasificación de epilepsias o síndromes epilépticos, que son constelaciones de enfermedades, la mayor parte de las cuales pueden manifestar varios tipos de convulsión.

La clasificación actual fue dada en 1981 por la Comisión on Classification and Terminology of the Internacional League Against Epilepsy, conocida como International Classification of Epileptic Seizures; la cual se basa sobre todo en la forma clínica de las crisis convulsivas y sus aspectos electroencefalográficos (cuadro #1).

Clasificación Internacional de las convulsiones epilépticas	
I.	Crisis generalizadas (simétricas en ambos lados y sin inicio local).
A.	Tónicas, clónicas o tónico-clónicas (gran Mal)
B.	De ausencia (pequeño mal)
	1. Solo con pérdida de la conciencia
	2. Compleja: Con movimientos clónicos, tónicos o automáticos breves.
C.	Síndrome de Lennox- Gastaut
D.	Epilepsia mioclónica juvenil
E.	Espasmos infantiles (síndrome de West)
F.	Atónicas (astáticas, acinéticas) (a veces con sacudidas mioclónicas)
II.	Crisis parciales o focales (las crisis inician e forma local)
A.	Simple (sin pérdida del estado de alerta o alteración en la función psíquica)
	1. Motoras originadas en el lóbulo frontal (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, jacksonianas; epilepsia benigna de la infancia, epilepsia parcial continua).
	2. Somatosensoriales o sensoriales especiales (Visuales, auditivas, olfatorias, gustativas vertiginosas)
	3. Vegetativas
	4. Psíquicas puras.
B.	Complejas (con trastorno de la conciencia)
	1. Inician como crisis parciales simples y progresan hasta afectar el estado de conciencia.
	2. Con trastorno de la conciencia desde el principio.
III.	Síndromes epilépticos especiales
A.	Mioclono y crisis mioclónicas
B.	Epilepsia refleja.
C.	Afasia adquirida con trastorno convulsivo.
D.	Crisis febriles y de otras clases de la lactancia y la infancia.
E.	Crisis histéricas.

Fuente: Commission on Classification and Terminology of the Internacional LEague Against Epilepsy

Cuadro #1. Clasificación de Epilepsia

MUERTE SÚBITA E INESPERADA EN EPILEPSIA (SUDEP)

La muerte súbita e inesperada del epiléptico (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) fue definida en 1997 como “muerte súbita, inesperada, con o sin testigos, no traumática y no por asfixia, en un paciente epiléptico, con o sin evidencia 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 una causa anatómica o tóxica de la muerte”.

Existen criterios necesarios para el diagnóstico definitivo del SUDEP^(1,2,3):

1. La víctima debe tener un diagnóstico previo de epilepsia.
2. La muerte debe ocurrir inesperadamente en un paciente con buen estado de salud y de forma súbita (si hay testigos).
3. Puede o no haber evidencia de una crisis epiléptica al morir (lengua, labios o mucosa oral lesionadas) pero nunca de un status epiléptico.
4. En la autopsia debe descartarse cualquier causa de muerte accidental (traumatismo, sumersión, intoxicación y aspiración, homicida (intoxicación) o natural.

La frecuencia varía dependiendo de la severidad de la epilepsia, pero en general el riesgo de muerte súbita es 20 veces mayor que el de la población general. Existen varios mecanismos, y la mayoría de las investigaciones se han centrado en la depresión respiratoria, arritmia cardíaca, depresión cerebral y disfunción autonómica. Un análisis conjunto de todos los factores de riesgo indican que cuanto mayor es la frecuencia de crisis tónico-clónicas, mayor será el riesgo de SUDEP, por otro lado, el riesgo de SUDEP también es elevada en pacientes de sexo masculino, epilepsia de larga duración, y en politerapia antiepiléptica.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa general de muerte súbita en personas con la epilepsia es más de 20 veces que en la población general. Es más frecuente en hombres, en la tercera y cuarta décadas de la vida, con un pico máximo a los 28-35 años. Las circunstancias de la muerte suelen ser desconocidas, puesto que en la mayoría de los casos ocurre sin testigos o durante la noche.

FACTORES DE RIESGO

El riesgo de SUDEP es 1,4 veces mayor en los hombres que en las mujeres, 1,7 veces mayor en aquellos pacientes que iniciaron la epilepsia antes de los 16 años y dos veces mayor en aquellos que han tenido la epilepsia más de 15 años. El factor de riesgo más importante es frecuencia de



las crisis generalizadas tónico-clónicas (TCG). Se asocia además déficit neurológico, alcoholismo, politerapia, escaso control médico, frecuentes ajustes de dosis de antiepilépticos, tratamiento concomitante con antipsicóticos, epilepsias de comienzo precoz de más de 10 años de evolución y crisis sin testigos^(4, 5, 6, 7).

La crisis generalizada tónico – clónica se presentan sin advertencia, con pérdida repentina del estado de alerta y caída al suelo. Los signos motores iniciales son flexión breve del tronco, abertura de la boca y los párpados, y desviación de los ojos hacia arriba. Los brazos se elevan y abducen, los codos se semiflexionan y las manos se colocan en pronación. A esto le sigue una fase de extensión (tónica) más prolongada, que abarca primero el dorso y el cuello, y después los brazos y las piernas. La respiración se intermite y la piel y las mucosas se tornan cianóticas. Las pupilas se dilatan y no reaccionan a la luz. La vejiga pueda vaciarse en esta etapa. Enseguida ocurre una transición de la fase tónica a la fase clónica de la convulsión. Al principio hay un temblor generalizado leve, que en realidad es una relajación repetitiva de la contracción tónica. La cara adopta un color violáceo, y un aspecto contorsionado por una serie de gesticulaciones y a menudo el paciente se muerde la lengua. Durante la etapa final de la crisis todos los movimientos cesan y el paciente se encuentra quieto y relajado, en coma profundo. Dicho estado persiste durante algunos minutos, tras los cuales el individuo abre los ojos, empieza a mirar a su alrededor y se halla aturdido y confuso y tal vez muy agitado.

Casi todos los estudios concluyen que los pacientes que han presentado un mayor número de convulsiones presentan mayor riesgo de presentar SUDEP. Nilsson⁽⁸⁾ y colaboradores fueron de los primeros en demostrar dicha relación. La probabilidad de padecer SUDEP aumentó a un 7,21 en aquellos pacientes con un historial de 3 a 12 convulsiones al año, 8,64 entre 13 a 50 convulsiones, y 10,16 entre 50 convulsiones en el año anterior.

MECANISMOS

El edema pulmonar neurógeno (EPN)⁽⁸⁾, la apnea central^(9,10) y la arritmia cardíaca^(11,12,13), inducidos

por una descarga α -adrenérgica de origen central, constituyen los tres mecanismos fisiopatogénicos más estrechamente relacionados con la SUDEP.

El EPN se define generalmente como un edema pulmonar agudo que se instala rápidamente luego de una lesión del sistema nervioso central. Generalmente se presenta sin una patología cardiovascular ni pulmonar preexistente que explique el cuadro⁽¹⁴⁾.

La fisiopatología exacta del EPN no está clara. Smith y Matthay en 1997 describen dos mecanismos responsables y generalmente coexistentes, desencadenados por daño del sistema nervioso central: uno asociado a un aumento de la presión hidrostática pulmonar, y el otro causado por un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar⁽¹⁵⁾.

El elemento inicial sería un aumento súbito de la presión intracraneal, con disminución de la perfusión cerebral secundaria, o alguna lesión isquémica que afecte puntos cerebrales específicos, como centros vasomotores, zonas de formación y recepción de estímulos respiratorios: bulbo raquídeo, bulbo caudal y núcleo del tracto solitario⁽¹⁶⁾. Estas situaciones generan una descarga adrenérgica que produce intensa vasoconstricción venosa y linfática pulmonar, resultando en un aumento de la presión hidrostática pulmonar, seguido de un aumento de la permeabilidad en los capilares pulmonares⁽¹⁴⁾. Por otra parte, los nervios simpáticos actúan en el endotelio controlando el intercambio transvascular de fluidos y solutos, regulando el número de capilares abiertos, ajustando la relación entre la resistencia pre y post capilar; y ajustando el número de poros y sus dimensiones; estos mecanismos inducen un aumento en el coeficiente de filtración capilar⁽¹⁴⁾.

A esto se suma un mecanismo inflamatorio producido por la liberación de citoquinas inflamatorias (por ejemplo; histamina, bradiquinina o prostaglandinas) desde las células cerebrales y periféricas en el tejido pulmonar, las que pueden inducir daño directo al pulmón e inducir de esta forma el aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares⁽¹⁴⁾.



La relación entre epilepsia y sueño es bien conocida⁽¹⁷⁾, el sueño actúa como un potente activador de descargas epileptiformes en ciertos tipos de epilepsia, y su privación puede también desencadenar crisis. Esta asociación coincide con las escenas del levantamiento en este tipo de muertes, en donde frecuentemente el cadáver se encuentra en la cama/sofá o cerca de ellos, sugiriendo una caída durante la crisis.

Muchos estudios han descrito la relación entre epilepsia y arritmias cardíacas, sugiriendo que los cambios en el control autonómico cardíaco podrían tener un papel importante en la patogénesis de la muerte súbita por epilepsia.

La inestabilidad autonómica que ocurre durante o inmediatamente después de crisis epilépticas clínicas y subclínicas incluye las alteraciones siguientes:

1. **Taquiarritmias:** la taquicardia sinusal es un hallazgo común que acompaña a las crisis, pero la presencia de taquiarritmias mortales es limitada⁽¹⁸⁾.
2. **Bradiarritmias:** suelen ser transitorias y se acompañan habitualmente de apneas prolongadas, por lo que no se conoce muy bien si tienen lugar secundariamente a la crisis o es una respuesta a la apnea mediada por el reflejo cardio-respiratorio. Las crisis parciales simples (CPS) y las crisis parciales complejas (CPC) se asocian a bradicardia⁽¹⁹⁾ y raramente a taquicardia⁽²⁰⁾.
- 3.- **Otras:** Drake y cols. (21) han descrito en pacientes con crisis parciales simples y secundariamente generalizadas, una frecuencia ventricular elevada y un intervalo QT más prolongado que en sujetos control.

El interés se ha centrado también en los síndromes de QT prolongado. Las convulsiones pueden prolongar el intervalo QT directamente, especialmente si las descargas convulsivas involucran la región insular, hay hipercapnia o hipoxia. Este síndrome puede debutar con muerte súbita clínicamente simulando un cuadro epiléptico. Existe un gran número de casos descritos en la literatura médica que fueron diagnosticados de

epilepsia cuando estudios cardíacos posteriores o retrospectivos demostraron que realmente se trataban de síndromes de QT largo⁽²²⁾.

SUDEP Y LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

Como se anotó anteriormente el riesgo más importante para la aparición del SUDEP es la frecuencia de las crisis generalizadas tónico-clónicas (TCG); por lo que parecería lógico que el utilizar la terapia antiepiléptica reduciría su incidencia, aunque un mal tratamiento, y los cambios frecuentes en la dosis podría también aumentar el riesgo de SUDEP (acción versus omisión).

Las investigaciones pusieron en evidencia que la SUDEP es responsable del 18% al 25% de las muertes en sujetos médicamente refractarios al tratamiento de la epilepsia. La SUDEP, en cambio, es rara (2% aproximadamente) en enfermos en quienes se logra un control adecuado de la patología con las drogas habituales⁽²³⁾.

Solo hay evidencia de disminución de la frecuencia cardíaca en raras ocasiones con Carbamazepina (CBZ)^(24,25); especialmente en sujetos ancianos, quizás debido al mecanismo bloqueante de los canales de sodio; o bien a través del síndrome de secreción inapropiada de ADH inducido por el fármaco⁽²⁶⁾. Se implica también a la Fenitoína (PHT), pero solo cuando se administra por vía IV. En conjunto, no parece haber evidencia clara de que los fármacos antiepilépticos sean causantes de SUDEP. Las muertes súbitas detectadas en los estudios clínicos están relacionadas con la epilepsia de difícil manejo más que con el fármaco en sí. Este ha sido uno de los argumentos a favor del control medicamentoso precoz de las crisis en la actual controversia que existe sobre el tema^(27,28,29). Es también uno de los argumentos que subyacen en la recomendación de evitar la suspensión brusca de cualquier medicamento, ya que esto puede favorecer la SUDEP a través de un mecanismo cardíaco directo.

A continuación se resumen las medidas en la práctica clínica para reducir el riesgo de SUDEP (cuadro #2) :

Las medidas en la práctica clínica para reducir el riesgo de SUDEP

Reducción de las convulsiones tónico-clónicas: el tratamiento óptimo, el cumplimiento de la medicación, consejos de estilos de vida saludable.

Los cambios de tratamiento: los cambios deben ser de manera gradual (por etapas), cuando se cambia de fármaco, introducir el nuevo medicamento antes de retirar el medicamento antiguo, los pacientes deben tener acceso a la asistencia inmediata en caso de empeoramiento de las convulsiones durante los periodos de cambio.

Supervisión de la noche para los pacientes de alto riesgo: la asistencia, el uso de alarmas.

Selección de medicamentos: tener cuidado con los fármacos antiepilépticos con potencial cardiorrespiratorio adversos que puedan inducir ataques epilépticos.

Señales de advertencia: convulsiones tónico-clónicas que se prolongan, asociados con cianosis marcada, bradicardia severa o apnea, supresión del EEG; las crisis parciales complejas con una marcada atonía ante las crisis en aquellos con preexistente deterioro cardíaco o respiratorio.

Supervisión después de una convulsión tónico-clónica: Dar asistencia continua hasta que se recupere la conciencia.

Orientación sobre los riesgos: el estilo de vida y las decisiones de tratamiento son del paciente y el papel del médico es proporcionar un análisis de riesgo beneficioso.

Fuente: Simon Shorron, Torbjorn Tomson. Sudden unexpected death in epilepsy; Published Online July 6, 2011.

Cuadro #2. Medidas para reducir el riesgo de SUDEP.

HALLAZGOS AUTÓPSICOS EN SUDEP

Los hallazgos autopsicos en este tipo de muerte son inespecíficos e incluyen:

1. **Examen externo:** marcas en lengua, labios o mucosa oral en aproximadamente la mitad de los casos.
2. **Cerebrales:** en la mayoría de los casos existe patología crónica^(30,31,32) (esclerosis mesial, malformaciones vasculares, enfermedades degenerativas, infartos o contusiones antiguas) y aguda, como se ha demostrado en un trabajo reciente⁽³³⁾, mediante inmunoexpresión de HSP-70 y c-Jun en el hipocampo de los casos de SUDEP. La presencia de lesión neuronal aguda y su distribución sugieren una muerte no instantánea y posterior a una crisis epiléptica.
3. **Pulmonares:** se observa edema en grado moderado o severo en un 60-80% de los casos. El peso de los pulmones suele estar aumentado en un 110-190% del normal e histológicamente se demuestra un edema alveolar denso y hemorrágico⁽³⁴⁾. En algunos

casos, el edema puede ser lo suficientemente severo como para establecerse como causa de muerte (aumento del peso en un 200-375% del normal)⁽³⁵⁾.

4. **Cardiacos:** se han descrito signos de isquemia crónica subendocárdica en ausencia de arterioesclerosis coronaria, atribuibles a vasoespasmos coronarios de origen central asociados a las crisis y que podrían justificar un origen arritmico cardiaco de la SUDEP⁽³⁶⁾. Sin embargo, en otro estudio similar no se encuentran diferencias entre los casos de SUDEP y los casos control, incluido el estudio del sistema de conducción cardiaco⁽³⁷⁾. Puesto que en ambos trabajos, el número de casos es reducido, por el momento no parecen existir datos concluyentes respecto a la patología cardiaca asociada a SUDEP^(38,39).

5. **Hepáticos:** en la mayoría de SUDEP se observan signos de insuficiencia cardiaca derecha (aumento del peso de la víscera y congestión crónica).

6. **Toxicológicos:** en un alto porcentaje de casos se detectan niveles subterapéuticos de los fármacos antiepilépticos^(40,41).

EXAMEN EXTERNO DEL CEREBRO

Si se realiza un examen detallado vamos a poder observar numerosas alteraciones que el examen microscópico, lo confirmaría. Por otra parte, si no se observan anomalías macroscópicas es bastante improbable que el examen microscópico las ponga de manifiesto.

A continuación se nombran los pasos de una adecuada técnica de autopsia craneal;

* Al extraer el cerebro se debe tener el cuidado de que la duramadre quede adherida al encéfalo, posteriormente se retira de la base craneal para valorar la presencia de fracturas.

* Se corta el seno venoso longitudinal superior de adelante hacia atrás y se pellizca con una pinza la dura en la parte anterior y se va cortando lateralmente hasta dejar descubierto el cerebro



cubierto por la leptomeninges (piamadre y aracnoides).

* Se separan los lóbulos frontales de ambos hemisferios con los dedos índice y medio tirando hacia atrás suavemente y se comprueba la existencia de los bulbos olfatorios y se accede a la salida de los nervios ópticos.

* Se corta el quiasma óptico y el resto de los pares craneales con lo que se libera el cerebro y el cerebelo cubierto por el tentorio. Se corta la tienda del cerebelo (tentorio) a ambos lados con el bisturí. Se tira con cuidado del cerebro, cerebelo y tronco cortando el bulbo a través del agujero magno lo más abajo posible para poder obtener una muestra completa del bulbo con un trozo de médula cervical.

* Una vez extraído el encéfalo se coloca en la balanza y se pesa. El peso del cerebro es muy importante para valorar si hay o no edema cerebral verdadero y, si lo hay, evaluar su grado.

* Se observa la silla turca dentro de la que se encuentra la hipófisis.

* Una vez extraído y pesado el encéfalo se realizará una exploración macroscópica de la convexidad (expansión de circunvoluciones, atrofias, congestión o reblandecimiento) y de la base. Se confirma la presencia o no de herniaciones y se explora todo el polígono arterial separando los lóbulos frontales para visualizar la arteria comunicante anterior y los polos temporales para observar las arterias cerebrales medias hasta la bifurcación dentro de la cisura de Silvio.

Posteriormente de manera más detallada se valora:

* Simetría de ambos hemisferios con respecto a la línea media: por ejemplo si un hemisferio es mayor que el contralateral.

* Aspecto de las leptomeninges: congestivo, hemorrágico, blanquecino amarillento (meningitis purulenta), etc.

* Aspecto de las circunvoluciones; atróficas, ensanchamientos o trastornos de la migración neuronal.

* Existencia o no de herniaciones; ejemplo hernia del cíngulo bajo la hoz del cerebro, herniación del uncus. En el cerebelo se pueden encontrar herniaciones de las amígdalas.

* Posible existencia de lesiones específicas reconocibles macroscópicamente: abscesos, tumor primitivo o metástasis que se aprecien superficialmente, hemorragia subaracnoidea generalizada o focal.

* Inspección de la base cerebelosa para observar simetría de este órgano en relación con la línea media.

* Aspecto general del tronco encefálico: tamaño y disposición de sus elementos (mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo).

En el examen en fresco se realizarán varios cortes coronales para valorar las lesiones.

De los cortes coronales se tomarán las secciones de áreas representativas para su inclusión en parafina y posterior estudio microscópico. Habitualmente, el muestreo de rutina incluye los siguientes 10 bloques:

1. Corteza cerebral frontal con cuerpo caloso
2. Núcleo lenticular con núcleo basal de Meynert
3. Tálamo medial con cápsula interna
4. Asta de Ammon con cuerpo geniculado y asta temporal del ventrículo lateral
5. Cerebelo con núcleo dentado
6. Vermis superior del cerebelo
7. Mesencéfalo
8. Protuberancia
9. Bulbo raquídeo
10. Médula espinal

En algunas ocasiones se requiere llegar a un diagnóstico rápido en el momento de la autopsia y por tanto debe realizar un examen del encéfalo en fresco; salvo aquellas excepciones en donde el examen en fresco no está recomendado



(autopsias de fetos, neonatos y lactantes o lesiones encefálicas que hayan dado lugar a una situación de muerte cerebral y que el encéfalo está muy reblandecido y al cortarlo se quedaría con una masa amorfa que no permitirá el estudio histopatológico posterior).

CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE SE PRODUCE SUDEP

- La mayoría de los casos de muerte súbita en epilepsia son cuando el individuo está solo, durante el sueño, y por lo general cuando el individuo está en posición prono (boca abajo), con evidencia de un ataque convulsivo.
- En estudios en niños se ha observado que a mayor supervisión menor es el riesgo de muerte súbita.
- Una persona cuya respiración había cesado, durante o después de una crisis convulsiva, y que recibe estímulos de parte de un acompañante podría recuperar la función cardiorrespiratoria normal.
- En casi todos los estudios concluyeron que en los pacientes que tienen un alto número de convulsiones tónico-clónicas, aumenta el riesgo de muerte súbita.
- El riesgo relativo de muerte súbita aumenta de manera proporcional a la cantidad de convulsiones que presentó el paciente en el año anterior.

CONSIDERACIONES MÉDICO LEGALES.

La muerte súbita en epilepsia en realidad no es una causa de muerte.

Puede haber muchos factores que conduzcan a la aparición de muerte súbita en epilepsia, algunos inherentes y otros relacionados con la calidad de la atención médica.

No es posible comprobar que una mala evolución clínica haya desencadenado la muerte súbita. El riesgo en cualquier persona con crisis tónico-clónica es bajo; sin embargo se debe considerar desde un punto de vista médico legal⁽⁴²⁾.

No hay consenso de como distinguir una muerte súbita producto de depresión respiratoria por uso de medicamentos.

A todos los pacientes se les debe valorar las secuelas de las convulsiones hasta que recupere completamente la conciencia, para evitar complicaciones respiratorias o cardíacas⁽⁴³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Annegers, J. F., Coan, S. P., Hauser, W. A. y J. Leestma. (2000). Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*, 41, 549–553.
2. Langan, Y., Nashef, L. y J. W. Sander. (2000). Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 211–213.
3. Sperling, M. R. (2001). Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 1, 21–23.
4. Nashef, L., Fish, D. R., Sander, J. W. y S. D. Shorvon. (1995). Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 462-464.
5. Lhatoo, S. D., Langan, Y. y J. W. Sander. (1999). Sudden unexpected death in epilepsy. *Postgrad Med J*, 75, 706-709.
6. Langan, Y. (2000). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure*, 9, 179-183.
7. Antoniuk, S. A., Oliva, L. V., Bruck, I., Malucelli, M., Yabumoto, S. y Castellano, J. L. (2001). Sudden unexpected, unexplained death in epilepsy autopsied patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 59(1), 40-5.
8. Johnston, S. C., Horn, J. K., Valente, J., et al. (1995). The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol*, 37(4), 531-7.
9. Nashef, L., Walker, F., Allen, P., Sander, J. W., Shorvon, S. D., Fish, D. R. (1996). Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(3), 297-300.
10. So, E. L., Sam, M. C. y Lagerlund, T. L. (2000). Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia*, 41(11), 1494-7.
11. Massetani, R., Strata, G. y R. Galli. (1997). Alteration of cardiac function in patients with



- temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia*; 38(3), 363-9, 259.
12. Nei, M., Ho, R. T. y M. R. Sperling. (2000). EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 542-8.
 13. Rocamora, R., Kurthen, M., Lickfett, L., Von Oertzen, J. y C. E. Elger. (2003). Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*, 44, 179-86.
 14. Baumann, A., Audibert, G., McDonnell, I. Y P. M. Mertes. (2007). Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51, 447-55.
 15. Smith, W. y M. Matthey. (1997). Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest*, 111, 1326-33.
 16. Darnell, J. y S. Jay. (1982). Recurrent postictal pulmonary edema: a case report and review of the literature. *Epilepsia*, 23, 71-83.
 17. Viteri, C. (2007). *Epilepsia y sueño*. An. Sist. Sanit. Navar. 30 (Supl. 1), 107-112.
 18. Lear, K. C., Coughlin, L. y M. J. Dobersen. (2005, Mar). Sudden Unexpected Death in Epilepsy A Retrospective Study. *Am J Forensic Med Pathol*. 26(1), 11-7.
 19. Frysinger, R. C. y R. M. Harper. (1990). Cardiac and respiratory correlations with unit discharge in epileptic human temporal lobe. *Epilepsia*, 31(2), 162-71.
 20. Coulter, D. (1984). Partial seizures with apnea and bradycardia. *Arch Neurol*, 41, 173-4.
 21. Drake, M., Reider, C. y A. Kay. (1993). Electrocardiography in epileptic patients without cardiac symptoms. *Seizure*, 2(1), 63-5.
 22. Earnest, M. P., Thomas, G. E. y Eden, R. A. (1992). The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia*, 33, 310-316.
 23. Nilsson, L., Farahmand, B. Y., Persson, P. G., Thiblin, I. y T. Tomson T. (1999). Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet*, 353, 888-93.
 24. Tomson, T. y G. Kennebäck G. (1997). Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 38(Suppl 11), S48-S51.
 25. Timmings, P. L. (1993). Sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure* 2, 287-290.
 26. Kloster, R., Borresen, H. C. y P. Hoff. (1998). Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure*, 7(5), 419-420.
 27. Leestma, J. E., Annegers, J. F., Brodie, M. J., Brown, S., Schraeder, P., Siscovick, D., Wannamaker, B. B., Tennis, P.S., Cierpial, M. A. y N. L. Earl. (1997). Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development Program. *Epilepsia*, 38(1), 47-55.
 28. Chadwick, D. (1995). Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Case for early treatment is not established. *BMJ*, 310, 177-178.
 29. Reynolds, E. H. (1995). Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Treatment should be started as early as possible. *BMJ*, 310, 176-177.
 30. Kloster, R. y T. Engelskjøn. (1999). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 439-444.
 31. Earnest, M. P., Thomas, G. E. y R. A. Eden. (1992). The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia*, 33, 310-316.
 32. Black, M. y D. I. Graham. (2002). Sudden unexplained death in adults caused by intracranial pathology. *J Clin Pathol*, 55, 44-50.
 33. Thom, M., Seetah, S., Sisodiya, S., Koepp, M. y F. Scaravilli. (2003). Sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP): evidence of acute neuronal injury using HSP-70 and c-Jun immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 29(2), 132-43.
 34. Terrence, C. F., Rao, G. R. y J. A. Perper. (1981). Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol*, 9(5), 458-64.
 35. Schnabel, R., May, T. H. y B. Rambeck. (1997). Post-mortem determination of anticonvulsant concentrations and lung



- oedema in the sudden, unexpected death of epileptics (letter). *Seizure*, 6, 327-28.
36. Natelson, B. H., Suarez, R. V., Terrence, C.F. y R. Turizo. (1998). Patients With Epilepsy Who Die Suddenly Have Cardiac Disease. *Arch Neurol*, 55, 857-860.
 37. Opeskin, K., Thomas, A. y S. F. Berkovic. (2000). Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Res*, 40, 17-24.
 38. Langan, Y. y J.W. Sander. (1999). Patients with epilepsy who die suddenly do not always have cardiac disease. *Arch Neurol*, 56, 249.
 39. Langan, Y. y L. Nashef. (2003). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *ACNR*, 2, 6-8.
 40. Vickery, B. G. (1997). Mortality in a consecutive cohort of 248 adolescents who underwent diagnostic evaluation for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 38, S67-S69.
 41. George, G. R. y G. G. Davis. (1998). Comparison of anti-epileptic drug levels in different cases of sudden death. *J Forensic Sci*, 43, 598-603.
 42. Alldredge, B. K., Gelb, A. M., Isaacs, S. M., et al. (2001). A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 345, 631-37.
 43. Beran, R. G. (2006). SUDEP—to discuss or not discuss: that is the question. *Lancet Neurol*, 5, 464-65.