

Resumen de actualización de la guía de práctica: Tasas de incidencia y factores de riesgo de la muerte súbita inesperada en epilepsia

Informe del Subcomité de Desarrollo, Difusión e Implementación de Lineamientos de la Academia Americana de Neurología

Cynthia Harden, MD, Torbjörn Tomson, MD, PhD, David Gloss, MD, MPH&TM, Jeffrey Buchhalter, MD, PhD, J. Helen Cross, MB, ChB, PhD, Elizabeth Donner, MD, Jacqueline A. French, MD, Anthony Gil-Nagel, MD, PhD, Dale C. Hesdorffer, PhD, W. Henry Shinn, MD, ChB, MD, Mark C. Spitz, MD, Thaddeus S. Walczak, MD, Josemir W. Sander, MD, PhD, FRCP, and Philippe Ryvlin, MD, PhD

Correspondencia

Academia Americana de Neurología
guidelines@aan.com

Neurology® 2017;88:1674-1681. doi:10.1212/WNL.0000000000003685

Abstract

Objetivo

Determinar las tasas de incidencia de la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) en diferentes poblaciones con epilepsia y abordar la pregunta sobre si se identificaron los factores de riesgo de SUDEP.

Métodos

Revisión sistemática de la evidencia; proceso modificado de valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones de clasificación para la generación de conclusiones.

Resultados

Los hallazgos para las tasas de incidencia basados en 12 estudios de Clase I incluyen lo siguiente: El riesgo de SUDEP en niños con epilepsia (edades 0 a 17 años) es de 0.22/1,000 años-paciente (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.16–0.31) (confianza moderada en la evidencia). El riesgo de SUDEP aumenta en adultos a 1.2/1,000 años-paciente (IC del 95%: 0.64–2.32) (confianza baja en la evidencia). El principal factor de riesgo de SUDEP es la ocurrencia de crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG); el riesgo de SUDEP aumenta en relación con la mayor frecuencia de la ocurrencia de CTCG (confianza alta en la evidencia).

Recomendaciones

Nivel B: Los clínicos que atiendan a niños pequeños con epilepsia deberán informar a los padres/tutores que en 1 año, la SUDEP afecta típicamente a 1 en 4,500 niños; por lo tanto, 4,499 de 4,500 niños no serán afectados. Los clínicos deberán informar a los pacientes adultos con epilepsia que SUDEP típicamente afecta a 1 en 1,000 adultos con epilepsia por año; por lo tanto, anualmente 999 de 1,000 adultos no serán afectados. Para personas con epilepsia que continúan experimentando CTCG, los clínicos deberán continuar administrando activamente terapias contra la epilepsia para reducir las crisis SUDEP incorporando paralelamente las preferencias de los pacientes y sopesando los riesgos y beneficios de cualquier nuevo abordaje. Los clínicos deberán informar a las personas con epilepsia que la libertad de crisis, particularmente la libertad de CTCG, se asocia firmemente con una disminución en el riesgo de SUDEP.



Del Department of Neurology (C.H.), Mount Sinai Health System, New York, NY; Department of Clinical Neuroscience (T.T.), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Department of Neurology (D.G.), CAMC Physicians, Charleston, WV; Departments of Pediatrics and Clinical Neurosciences (J.B.), Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Canada; Department of Clinical Neurosciences, Institute of Child Health (J.H.C.), and Institute of Neurology (J.W.S.), University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust (J.H.C.), London, UK; Department of Paediatrics (E.D.), Division of Neurology, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada; Department of Neurology (J.A.F.), New York University Langone Comprehensive Epilepsy Center, New York; Department of Neurology (A.G.-N.), Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; Gertrude H. Sergievsky Center and Department of Epidemiology (D.C.H.), Columbia University Medical Center, New York, NY; Department of General Practice (W.H.S.), University College Cork, Ireland; Anschutz Outpatient Pavilion (M.C.S.), University of Colorado Health, Aurora; Neurology Clinic (T.S.W.), University of Minnesota, Minneapolis; Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) (J.W.S.), Heemstede, the Netherlands; and the Department of Clinical Neurosciences (P.R.), CHUV, Lausanne, Switzerland.

Ir a Neurology.org/N para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

Aprobado por el Subcomité de Desarrollo, Diseminación e Implementación de Guías el 7 de noviembre de 2015; por el AAN Practice Committee el 17 de enero de 2016; por el AES Guidelines Committee el 11 de noviembre de 2016; por el AES Council on Clinical Activities el 11 de noviembre de 2016; por el AES Executive Committee el 14 de noviembre de 2016; por el AES Board of Directors el 30 de noviembre de 2016; y por el AAN Institute Board of Directors el 11 de enero de 2017.

Esta guía de práctica clínica fue endosada por la International Child Neurology Association el 27 de agosto de 2016.

The American Academy of Neurology Institute and its publisher thank the Mexican Academy of Neurology for translating this guideline.

Glosario

AAN = Academia Americana de Neurología; FAE = fármaco antiepiléptico; IC = intervalo de confianza; CTCG = crisis tónico-clónicas generalizadas; SUDEP = muerte súbita e inesperada en la epilepsia.

El presente documento resume la información que se proporciona en la guía completa, disponible en Neurology.org/N. El Apéndice e-6, citado en la guía completa (suplemento de datos), se encuentra disponible en Neurology.org/N.

La muerte súbita e inesperada en epilepsia (SUDEP) es un riesgo catastrófico y mal comprendido de la epilepsia.

La naturaleza sensible de las discusiones de este riesgo infrecuente pero importante con los pacientes y las familias ha fomentado la necesidad de información basada en evidencia sobre SUDEP. La meta de esta guía de práctica consiste en examinar la evidencia de la tasa de incidencia de SUDEP en las poblaciones con epilepsia y de los factores pronósticos de la ocurrencia de SUDEP. Esto, a su vez, permitirá un análisis honesto y equilibrado cuando los clínicos asesoren a las personas sobre SUDEP, y permitirá la introspección sobre las áreas en las que se requiere más investigación clínica.

Se plantearon dos preguntas:

1. ¿Cuál es la tasa de incidencia de SUDEP en diferentes poblaciones con epilepsia?
2. ¿Existen factores de riesgo específicos de SUDEP?

Descripción del proceso analítico

La presente guía práctica sigue ampliamente el proceso delineado en el manual de proceso de desarrollo de guías de la Academia Americana de Neurología (AAN) 2004,¹ a excepción de los procesos para formular conclusiones y recomendaciones, los cuales siguen los procesos que se explican en el manual de proceso de desarrollo de guías de la AAN 2011.²

En 2010, Subcomité de Desarrollo, Difusión e Implementación de Lineamientos de la AAN y el Comité de Guías de la Sociedad Americana de Epilepsia convocaron un panel de expertos para desarrollar esta guía práctica. El panel contrató a un bibliotecario médico independiente para realizar búsquedas en las bases de datos de MEDLINE y Embase desde el artículo más antiguo disponible hasta noviembre de 2010. Después, el panel llevó a cabo una búsqueda idéntica en abril de 2015 para incluir los artículos publicados desde noviembre de 2010. Las palabras clave para ambas búsquedas fueron SUDEP o (muerte súbita e [inexplicable o inesperada] y muerte) combinadas con los subtítulos médicos tradicionales (MeSH) para epilepsia

(epilepsia/anormalidades o epilepsia/clasificación o epilepsia/complicaciones o epilepsia/efectos farmacológicos o epilepsia/farmacoterapia o epilepsia/epidemiología o epilepsia/etnología o epilepsia/etiología o epilepsia/genética o epilepsia/mortalidad o epilepsia/patofisiología o epilepsia/prevención y control o epilepsia/terapia) con límites a humanos, más todos los niños: 0 a 18 años, o todos los adultos: 19 años o más. Los tipos de literatura se limitaron a: estudio clínico; estudio aleatorizado con control; estudio comparativo; estudio clínico con control; estudios de evaluación; artículo de revista médica; estudio multicéntrico; apoyo a la investigación; Institutos Nacionales de Salud (NIH), extramuros, apoyo a la investigación; NIH, intramuros, apoyo a la investigación; apoyo a la investigación no del gobierno de E.U.A., no financiada por el Servicio de Salud Pública (PHS) del gobierno de E.U.A.; o estudios de validación, PHS, gobierno de E.U.A. Por último, el panel específicamente buscó las causas implicadas en SUDEP (a saber, arritmias cardíacas y disfunción autonómica preictal), en donde se probaron las hipótesis.

Esta búsqueda dio como resultado 1,068 resúmenes, todos los cuales fueron revisados en cuanto a su relevancia por lo menos por 2 miembros del panel que trabajaron de manera independiente uno del otro; 744 resúmenes no fueron relevantes para dar respuesta a las preguntas. De los restantes 324 resúmenes, 2 miembros del panel obtuvieron entonces los artículos completos y los revisaron en forma independiente para su inclusión. Los artículos revisados se ingresaron en una aplicación de base de datos a través de un cuestionario en línea. Setenta artículos contuvieron datos para inclusión, y 254 fueron excluidos debido a que no pudieron abordar las preguntas, emplear una definición adecuada de SUDEP, o usar un grupo de comparación de epilepsia apropiado en los estudios pronósticos. La literatura disponible consistió en múltiples artículos Clase I para la incidencia, y por lo tanto, los artículos clasificados Clase II o menor se excluyeron debido a que las publicaciones Clase II no abordaron las poblaciones que no fueron abarcadas por los artículos Clase I. Se tuvieron disponibles varios artículos Clase I y múltiples artículos Clase II para preguntas pronósticas.

Se requirió que los artículos manifestaran que se había utilizado la definición de SUDEP proporcionada por Nashef,³ Annegers,⁴ and Leestma et al.,⁵ o que describieran los criterios de acuerdo con dichas definiciones. Estas definiciones comparten los siguientes criterios, y el panel de guías incluyó cualquier artículo que incorporara estos criterios en su definición de SUDEP¹: el paciente tenía epilepsia de acuerdo a criterios razonables sin referencia a los criterios usados para epilepsia²; se excluyeron las muertes por ahogamiento,

+ Supplemental Data

n.neurology.org

traumatismo, o status epilepticus³; la muerte no podía haber ocurrido después de una crisis presenciada⁴; se excluyeron otras causas de muerte competidoras.

El panel de guías usó 2 de los esquemas basados en evidencia de la AAN para calificar los artículos: los criterios de tamizaje para la pregunta de incidencia y los criterios pronósticos para la pregunta sobre el factor de riesgo.

Pregunta 1: ¿Cuál es la incidencia de SUDEP en diferentes poblaciones con epilepsia?

Doce estudios de Clase I proporcionaron datos sobre la tasa de incidencia.^{6–17} Las imprecisiones de los hallazgos del estudio resultaron en confianza moderada de la evidencia de las tasas de SUDEP en la infancia y confianza baja en la evidencia de las tasas de SUDEP en la edad adulta y en la población general (tabla 1). Debido a la imprecisión en los resultados del estudio de incidencia con una falta de traslape del intervalo de confianza (IC) del 95% entre varias poblaciones de estudio comparables, el panel de guías llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios para ofrecer medidas resumidas del riesgo absoluto o relativo de SUDEP. Además, con el fin de explorar las razones de la heterogeneidad en el riesgo absoluto de SUDEP reportado, el panel realizó un metaanálisis de subgrupos de los estudios que incluían a diferentes grupos de pacientes con epilepsia (por ejemplo, niños vs adultos). Estos metaanálisis tienen una heterogeneidad inexplicada significativa, lo cual puede sugerir la presencia de otros factores de riesgo desconocidos o inexplorados.

Razonamiento de las recomendaciones 1 y 2

Nuestra revisión sistemática encontró que el riesgo de SUDEP en niños con epilepsia es de 0.22/1,000 años-paciente (IC del 95%: 0.16–0.31). El riesgo de SUDEP aumenta en adultos a 1.2/1,000 años-paciente (IC del 95%: 0.64–2.32). Existe incertidumbre considerable en lo que respecta a los estimados del riesgo en adultos.

Las personas con epilepsia y sus familias prefieren ser informados del riesgo del individuo de sufrir un evento catastrófico tal como SUDEP, incluso cuando la probabilidad del evento sea baja.¹⁸ Esta preferencia está sujeta a influencias culturales. Después de ser informada de un evento adverso, la gente comúnmente sobreestima el riesgo de que les ocurra a ellos dicho evento adverso.¹⁹ Tal sobreestimación aumenta indebidamente la ansiedad relacionada con un evento adverso. La

sobreestimación se puede mitigar presentando el riesgo como la probabilidad tanto de sufrir como de no sufrir el evento,²⁰ y empleando números además de palabras¹⁹ y frecuencias en lugar de porcentajes para transmitir el riesgo.²¹

Recomendación de incidencia 1: incidencia de SUDEP en los niños

Los clínicos que atienden a niños con epilepsia deberán informar a los padres o tutores de los niños que (Nivel B para lo siguiente):

1. Existe un riesgo bajo de SUDEP.
2. En 1 año, SUDEP típicamente afecta a 1 de 4,500 niños con epilepsia; en otras palabras, anualmente, 4,499 de 4,500 niños no se verán afectados por SUDEP.

Recomendación de incidencia 2: incidencia de SUDEP en adultos

Los clínicos deberán informar a las personas adultas con epilepsia que (Nivel B para lo siguiente):

1. Existe un pequeño riesgo de SUDEP.
2. En 1 año, SUDEP típicamente afecta a 1 en 1,000 adultos con epilepsia; en otras palabras, anualmente, 999 de 1,000 adultos no serán afectados por SUDEP.

Pregunta 2: ¿Existen factores de riesgo de SUDEP?

Seis artículos Clase I^{14,22–26} y 16 artículos Clase II^{6,7,17,23,27–38} proporcionaron evidencia para esta pregunta. La tabla 2 resume los resultados.

Razonamiento de la recomendación 3

Nuestra revisión sistemática encontró que un mayor factor de riesgo de SUDEP es la presencia y frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG). Por ejemplo, las personas con 3 o más CTCG por año presentan un riesgo 15 veces mayor de SUDEP. Este aumento del riesgo relativo se traduce en un riesgo absoluto de hasta 18 muertes por 1,000 años-paciente en personas con CTCG frecuentes.²⁹

El gran incremento en el riesgo de SUDEP derivado de las CTCG, aunado a la evidencia de la unidad de monitoreo de epilepsia³⁹ que demuestra que una CTCG fue siempre el evento que precipitó SUDEP sugiere firmemente que las CTCG no solamente se asocian con SUDEP sino, más bien, están en la vía incidental a SUDEP. A partir de esto, parece razonable inferir que el control mejorado de las CTCG de una persona resultará en un menor riesgo de SUDEP. Así pues, una reducción en el riesgo de SUDEP es un beneficio adicional a los múltiples beneficios que resultan de un mejor control de las crisis.

Al igual que con todos los beneficios asociados con un mayor control de las crisis, el beneficio potencial de la reducción del riesgo de SUDEP necesita equilibrarse con los riesgos y beneficios que se asocian a las terapias antiepilépticas.

Tabla 1 Conclusiones sobre la incidencia de la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP)

Población	SUDEP/1,000 años-paciente (intervalo de confianza)	Confianza
Pob. gral.	0.58 (0.31–1.08)	Baja
Infancia	0.22 (0.16–0.31)	Moderada
Edad adulta	1.2 (0.64–2.32)	Baja

Tabla 2 Conclusiones sobre los factores de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP)

Factor	Razón de momios (IC)	Nivel de confianza
Presencia de CTCG vs falta de CTCG	10 (17–14)	Moderado
Frecuencia de CTCG	RM 5.07 (2.94–8.76) para 1–2 CTCG por año y RM 15.46 (9.92–24.10) para >3 CTCG por año	Alto
Sin libertad de crisis 1 a 5 años	4.7 (1.4–16)	Moderado
No añadir un FAE cuando los pacientes son médicamente refractarios	6 (2–20)	Moderado
Supervisión nocturna (reducción de riesgo)	0.4 (0.2–0.8)	Moderado
Uso de dispositivo de escucha nocturna (reducción del riesgo)	0.1 (0–0.3)	Moderado

Abreviaturas: FAE = fármaco antiepiléptico; IC = intervalo de confianza; CTCG = crisis tónico-clónica generalizada; RM = razón de momios.

Recomendación 3

En personas con epilepsia que continúan experimentando CTCG, los clínicos deberán continuar manejando activamente terapias antiepilépticas para reducir la ocurrencia de crisis y el riesgo de SUDEP incorporando paralelamente las preferencias de los pacientes y sopesando los riesgos y beneficios de cualquier nuevo abordaje (Nivel B).

Razonamiento de la recomendación 4

Las CTCG son factores de riesgo claros para SUDEP, y las crisis nocturnas también pueden aumentar el riesgo. Estos hallazgos, conjuntamente con la observación de que la depresión respiratoria postictal es un mecanismo fundamental en SUDEP,³⁹ sugieren que las crisis nocturnas no presenciadas y la depresión respiratoria postictal puede ocasionar SUDEP.

Incluso más, la presencia de otra persona de por lo menos 10 años de edad y de inteligencia normal se asocia con una disminución en el riesgo de SUDEP. Estos resultados implican que un observador en la habitación podría detectar crisis, revisar al paciente, y brindarle estimulación suficiente para evitar un paro respiratorio. Dicha asociación no indica que estas intervenciones mitiguen directamente el mecanismo que causa SUDEP. Si fuera acorde con las circunstancias y los valores del paciente y la familia, la supervisión nocturna podría reducir el riesgo de SUDEP; sin embargo, la observación durante la noche podría resultar extremadamente gravosa e intrusiva.

Recomendación 4

Para personas con CTCG y crisis nocturnas severas, los clínicos podrán aconsejar a pacientes y familias selectos, si lo permite su epilepsia individualizada y circunstancias psicosociales, recurrir a la supervisión u otras precauciones nocturnas, tales como el uso de un dispositivo de escucha remoto, para reducir el riesgo de SUDEP (Nivel C).

Razonamiento de la recomendación 5

Uno de los hallazgos más consistentes de esta revisión es que muchos factores que son indicadores de epilepsia fuera de control, que incluyen tener CTCG, tener CTCG frecuentes, y la ausencia de libertad de crisis, se asocian firmemente con SUDEP.

Habitualmente, la gente con epilepsia y sus familias prefieren ser informados de los factores que se asocian con un mayor riesgo de un evento catastrófico tal como SUDEP. Los pacientes están particularmente interesados en factores que puedan reducir su riesgo, incluso cuando no se haya establecido un enlace causal entre el factor y una reducción del riesgo. Conocer estos factores de riesgo podría sugerir conductas que pudieran modificar los factores de riesgo (por ejemplo, un mejor apego terapéutico⁴⁰), aumentar el sentido de control de la persona, y reducir la ansiedad que se desprende de tener conocimiento del riesgo. No se ha probado que los tipos de crisis menos severas, tales como las crisis focales o mioclónicas, se asocian a un mayor riesgo de SUDEP, pero los individuos que las presentan, a menudo permanecen en riesgo de CTCG en un entorno de falta de apego a la terapia. Por lo tanto, el apego terapéutico es importante para mantener la libertad de CTCG incluso cuando un individuo no experimenta este tipo de crisis severas.

Recomendación 5

Los clínicos deberán informar a los pacientes con epilepsia que la libertad de crisis, particularmente de CTCG (lo cual es más probable que ocurra con apego al medicamento), se asocia firmemente con una reducción en el riesgo de SUDEP (Nivel B).

Conclusiones adicionales (sin recomendación)

La evidencia de que los siguientes factores se asocian con la alteración del riesgo de SUDEP es baja:

1. Crisis nocturnas (asociadas con un mayor riesgo)
2. Cualquier antiepiléptico específico (FAE) (ninguno asociado específicamente con un mayor riesgo)
3. Uso de lamotrigina en mujeres (se asocia con un mayor riesgo)
4. Nunca haber sido tratado con un FAE (se asocia con un mayor riesgo)
5. Número de FAE empleados en total (se asocia con un mayor riesgo)
6. Variabilidad de la frecuencia cardíaca (no se asocia con un mayor riesgo)
7. Epilepsia extratemporal (se asocia con un mayor riesgo)
8. Discapacidad intelectual (se asocia con un mayor riesgo)

9. Sexo masculino (se asocia con un mayor riesgo)
10. Uso de ansiolíticos (se asocia con un mayor riesgo)

La evidencia de que los siguientes factores se asocien con la alteración del riesgo de SUDEP es muy baja o contradictoria:

1. La frecuencia de crisis en general cuando se evalúa usando todos los tipos de crisis
2. La epilepsia refractaria a medicamentos vs no tener un buen control de crisis, que se define como ausencia de crisis en el último año
3. Monoterapia vs politerapia
4. Los niveles de carbamazepina, fenitoína, o valproato de sodio por encima o por debajo o dentro del rango de referencia
5. Uso de psicotrópicos
6. Trastornos de salud mental, trastornos pulmonares o consumo de alcohol
7. Uso de lamotrigina en personas con epilepsia altamente refractaria
8. Cambios frecuentes de los FAE
9. Monitoreo de medicamentos terapéuticos
10. Someterse a un procedimiento quirúrgico resectivo para epilepsia (aunque la investigación actual no descarta la posibilidad de un efecto benéfico, e incluso, el efecto potencial de la cirugía de epilepsia en la reducción de la frecuencia de CTG y la severidad de la epilepsia en la disminución del riesgo de SUDEP)
11. Escala de resultado de cirugía de epilepsia Engel (aunque la investigación actual no descarta la posibilidad de un efecto benéfico, e incluso, el efecto potencial de la cirugía de epilepsia en la reducción de la frecuencia de CTG y la severidad de la epilepsia en la disminución del riesgo de SUDEP)
12. Uso de estimulación del nervio vago por más de 2 años (aunque la investigación actual no descarta la posibilidad de un efecto benéfico, e incluso, el efecto potencial de la cirugía de epilepsia en la reducción de la frecuencia de CTG y la severidad de la epilepsia en la disminución del riesgo de SUDEP)
13. Etiología de la epilepsia, tanto si es idiopática, como si esta relacionada con la localización
14. Lesión estructural hallada en IRM
15. Duración de la epilepsia
16. Edad de inicio de la epilepsia
17. Supresión en EEG postictal

Sugerencias para futuras investigaciones

1. Deberán desarrollarse métodos sistemáticos para identificar y reportar la incidencia de SUDEP en diferentes poblaciones con epilepsia con el fin de lograr una mayor comprensión de la incidencia y causas de este devastador padecimiento.
2. Son necesarios esfuerzos educativos para mejorar el conocimiento forense de SUDEP entre profesionistas

tales como los médicos forenses, directores de servicios periciales y patólogos con el fin de ayudar a determinar y documentar en las actas de defunción, la etiología de los individuos, y para profundizar en el conocimiento general de esta patología.

3. La investigación para identificar los factores de riesgo prevenibles deberá ser apoyada y alentada de manera que se lleven a cabo estudios clínicos en el futuro para reducir la ocurrencia de SUDEP. Resulta particularmente importante comprender mejor¹ la relación entre la naturaleza, severidad y duración de la epilepsia y la ocurrencia de SUDEP, y² si los tratamientos actuales afectan el riesgo de desarrollar SUDEP.
4. Debido a que¹ los riesgos identificados con CTG frecuentes,² al hecho de que un estudio muestra que ocurren más eventos de SUDEP en personas en los brazos placebo de los estudios, y³ a que existe un mayor riesgo de SUDEP, deberá considerarse con mucho cuidado evitar asignar personas con CTG frecuentes a placebo por periodos prolongados.

Exoneración

Las guías de práctica clínica, los avisos de práctica, las revisiones sistemáticas y otras guías publicadas por la Academia Americana de Neurología (AAN) y sus afiliados son evaluaciones de la información científica y clínica actual brindada como un servicio educativo. La información¹ no debe considerarse como inclusiva de todos los tratamientos, métodos de cuidado o como una declaración del estándar de cuidado²; no se actualiza continuamente y puede no reflejar la evidencia más reciente (puede surgir nueva evidencia entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o se lee)³; aborda solo la(s) pregunta(s) específicamente identificada(s)⁴; no exige ningún curso particular de atención médica; y⁵ no pretende sustituir el juicio profesional independiente del proveedor tratante, ya que la información no tiene en cuenta la variación individual entre los pacientes. En todos los casos, el curso de acción seleccionado debe ser considerado por el proveedor tratante en el contexto del tratamiento del paciente individual. El uso de la información es voluntario. La AAN proporciona esta información “tal como está” y no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita, con respecto a la información. La AAN específicamente renuncia a cualquier garantía de comerciabilidad o adecuación para un uso o propósito particular. La AAN no asume ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja de o esté relacionado con el uso de esta información o por cualquier error u omisión.

Contribuciones de autor

Dr. Harden: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante, supervisión del estudio. Dr. Tomson: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o

interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Gloss: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Buchhalter: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Cross: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Donner: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. French: análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Gil-Nagel: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, redacción y revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Hesdorffer: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Smithson: diseño y redacción del estudio, adquisición de los datos, análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Spitz: concepto y diseño del estudio, adquisición de los datos, análisis o interpretación de los datos, redacción y revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Walczak: análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Sander: análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Ryvlin: análisis o interpretación de los datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante.

Apoyo financiero del estudio

Esta guía de práctica se desarrolló con el apoyo financiero de la Academia Americana de Neurología. Los autores que sirven como miembros del subcomité de AAN, metodólogos (C.H., D.G., J.A.F.), fueron reembolsados por la AAN por los gastos relacionados con el viaje a las reuniones del subcomité donde se revisaron los borradores de los manuscritos.

Divulgación

C. Harden ha recibido regalías de Wiley and UpToDate y ha prestado servicios como editor contibuyente para *Epilepsy Currents*. T. Tomson ha fungido como editor asociado de *Epilepsia*; es miembro de los consejos editoriales de *Epilepsy Research*, *Epileptic Disorders*, y *European Journal of Clinical Pharmacology*; ha recibido honorarios de Sun Pharmaceuticals,

UCB, Eisai, y Bial; ha fungido como miembro de un panel de expertos sobre muerte súbita e inesperada en epilepsia (SUDEP) en la adjudicación en estudios clínicos de lamotrigina patrocinado por GlaxoSmithKline; y ha recibido apoyo de investigación de UCB, GlaxoSmithKline, Bial, Eisai, Novartis, el Consejo del Condado de Estocolmo, y Citizens United in Research for Epilepsy (CURE). D. Gloss es consultor sobre medicina basada en evidencia de la Academia Americana de Neurología (AAN) y se ha desempeñado como editor asociado (Clasificación del riesgo de sesgo) para *Neurology*®. J. Buchhalter ha recibido financiamiento de la AAN para viajes; presta servicios en un consejo consultivo editorial para *Pediatric Neurology* y *Epilepsy Currents*; ha sido consultor de UCB, Upsher-Smith Laboratories, y Eisai; y ha llevado a cabo procedimientos clínicos/estudios de imagenología relacionados con el contenido de esta guía de práctica, lo que incluye EEG y video EEG (25%) y la evaluación de cirugía para epilepsia. J. Cross ha sido miembro de los consejos editoriales de *Developmental Medicine*, de *Child Neurology*, y de *European Journal of Child Neurology*; posee una patente para C10 en el tratamiento de la epilepsia; ha recibido regalías por un capítulo sobre epilepsia en la infancia en *Brain Diseases of the Nervous System* y como editor de *Pediatric Epilepsy*; ha recibido apoyo de investigación del Instituto Nacional de Salud del Reino Unido (NIHR, por sus siglas en inglés), del Séptimo Programa Marco de Investigación y Desarrollo Tecnológico (7PM), de la Fundación Charles Wolfson, del Action Medical Research y de Sparks; y ha participado en consejos consultivos para Vitaflo, Sanofi, Eisai, Viropharma y Zogenix, por los cuales se le paga una remuneración a su departamento. E. Donner ha recibido apoyo de investigación de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud, Dravet Canada y SUDEP Aware. J. French ha sido consultor de Acorda, Biotie, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, Impax, Johnson & Johnson, el Hospital General del Condado de Lewis, Marinus, Novartis, Pfizer, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB, Upsher-Smith y Vertex; ha recibido becas de Eisai Medical Research, de la Fundación Americana de Investigación en Epilepsia, del Consorcio de Estudio de Epilepsia, del Proyecto de Terapia para la Epilepsia de la Fundación para la Epilepsia, Lundbeck, Pfizer y UCB; y es presidente del Consorcio de Estudio de Epilepsia. Todas las consultas se realizan en nombre del Consorcio, y las tarifas se pagan al Consorcio. La Universidad de Nueva York recibe apoyo salarial del Consorcio. A. Gil-Nagel ha recibido una compensación personal de Bial, Eisai, GSD Pharma Consulting, UCB Pharma y Pfizer; ha recibido fondos de Bial, Eisai y GlaxoSmithKline para viajar; ha sido editor de *Seizure*, *Neurology* y *Revista de Neurología*; ha prestado servicio en oficinas de ponentes para Bial, Eisai, GlaxoSmithKline y UCB Pharma; y afirma que la información que proporciona a sus pacientes en su clínica de epilepsia puede estar influenciada por los resultados de esta guía de práctica. D. Hesdorffer es miembro del Instituto del SUDEP y del Comité Ejecutivo del Registro de SUDEP de América del Norte; se ha desempeñado en consejos científicos consultativos para Upsher-Smith y Acorda; ha fungido como consultor para Cyberonics; ha recibido fondos para viajar de

la Liga Internacional contra la Epilepsia; ha prestado servicios como editor asociado de *Epilepsia*; ha participado en el consejo editorial de *Epilepsy and Behavior* y como editor contribuyente para *Epilepsy Currents*; también ha recibido fondos del NIH, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el Consorcio para Epilepsia, el Instituto de Investigación de Resultados Centrado en el Paciente, la asociación Encontrar una cura para la epilepsia, el Consorcio de Estudio de Epilepsia y la Icahn School of Medicine en Mount Sinai (para tareas de consultoría en una beca de prevención de lesiones). W. Smithson ha formado parte de un consejo científico consultativo para las directrices de consenso de Sanofi UK sobre mujeres con epilepsia, ha recibido fondos para viajes para la conferencia Partners Against Mortality in Epilepsy en SUDEP (Washington 2016), ha recibido regalías editoriales de Blackwell Publishing para *ABC of Epilepsy*, ha recibido apoyo financiero en forma de fondos para una infraestructura de investigación de práctica general del NIHR (Reino Unido), y ha dado testimonio como testigo experto para la Investigación de Accidentes Fatales Dundee 2012 (2 casos de SUDEP). M. Spitz ha recibido compensación personal y honorarios por formar parte de un consejo consultativo para UCB, ha recibido fondos para viajes de Cyberonics (para ver el sitio/fábrica), ha recibido apoyo financiero para un Estudio sobre un traumatismo craneal cerrado del Departamento de Defensa de EE. UU., y ha dado testimonio experto, preparado una declaración jurada y actuado como testigo o consultor en relación con un procedimiento legal. T. Walczak presta servicios en un panel científico consultativo que rastrea la incidencia de SUDEP en el seguimiento de los pacientes tratados con el sistema RSN de NeuroPace. La compensación va directamente a su departamento académico y no incrementa su salario. J. Sander tiene su sede en la University College de Londres/University College London Hospitals, que recibe financiamiento de los Centros de Investigación Biomédica NIHR del Departamento de Salud del Reino Unido; ha participado en consejos consultivos para UCB y Eisai; ha recibido honorarios como ponente de GlaxoSmithKline, Eisai, UCB, Lundbeck y Teva; se desempeña en el consejo editorial de *Neurology* de *The Lancet*; y recibe apoyo de investigación del Fondo de Investigación de Epilepsia Dr. Marvin Weil, la Sociedad de Epilepsia (Reino Unido), el Fondo de Epilepsia de los Países Bajos, Eisai, GlaxoSmithKline, la OMS y el 7PM de la UE. Su posición actual está respaldada por la Sociedad de Epilepsia (Reino Unido). P. Ryvlin ha sido presidente del Comité Consultativo Científico para la reunión anual de la Liga Francesa contra la Epilepsia; ha recibido fondos de viaje y honorarios de GlaxoSmithKline, Eisai, Janssen Cilag Pty. Ltd., Cyberonics, Medtronic y UCB Pharma (para participar en consejos consultivos financiados por la industria o simposios); se ha desempeñado como editor de revista para *Epilepsia*, *Epilepsy Research*, *Epileptic Disorders*, and *Epilepsy Research and Treatment*; ha prestado servicios en oficinas de ponentes para Eisai, GlaxoSmithKline y UCB Pharma para un simposio en el Congreso Europeo e Internacional de Epilepsia (con el fin de participar en consejos consultivos o simposios) y ha recibido apoyo financiero en forma de una beca europea del 7PM (EURIPIDES) y financiación de programas de becas/

investigación de entidades nacionales (francesas), incluidos 2 PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), 1 INSERM-DHOS (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale-Dirección de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) Traslacional y 1 Contrato de Interfaz INSERM. Vaya a Neurology.org/N para conocer la información completa.

Conflicto de intereses

La Academia Americana de Neurología (AAN) y la Sociedad Americana de Epilepsia (AES) se comprometen a producir guías de práctica clínica (GPC) independientes, críticas y veraces. Se realizan esfuerzos significativos para minimizar la posibilidad de que los conflictos de intereses influyan en las recomendaciones de esta guía de práctica clínica. En la medida de lo posible, la AAN y la AES separan a aquellos que tienen una participación financiera en el éxito o el fracaso de los productos evaluados en las GPC y los desarrolladores de las directrices. Los formularios de conflicto de intereses se obtuvieron de todos los autores y fueron revisados por un comité de supervisión antes del inicio del proyecto. La AAN y la AES limitan la participación de autores con conflictos de interés sustanciales. La AAN y la AES prohíben la participación comercial o financiación de proyectos de referencia. Los borradores de la guía han sido revisados por al menos 3 comités de AAN, por lo menos 1 comité de AES, una red de neurólogos, revisores de *Neurology*[®] y representantes de campos relacionados. La Política de Conflicto de Intereses de Autoría de la Guía de AAN se puede ver en aan.com. Para obtener información completa sobre este proceso, acceda al manual de proceso de AAN de 2004.¹

Publication history

Received by *Neurology* December 7, 2018. Accepted in final form December 7, 2018.

Referencias

1. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual [online]. St. Paul: The American Academy of Neurology; 2004. Available at: aan.com/Guidelines/Home/Development. Accessed March 1, 2010.
2. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual [online]. St. Paul: The American Academy of Neurology; 2011. Available at: aan.com/Guidelines/Home/Development. Accessed March 1, 2010.
3. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38(11 suppl):S6–S8.
4. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38(11 suppl):S9–S12.
5. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38:47–55.
6. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. Cohort study of incidence of sudden unexpected death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia* 1995;36:29–36.
7. Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexpected death among subjects with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:931–935.
8. Langan Y, Nolan N, Hutchinson M. The incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in South Dublin and Wicklow. *Seizure* 1998;7:355–358.
9. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Certification of deaths attributable to epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:751–752.
10. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72–e74.
11. Ackers R, Besag FM, Hughes E, Squier W, Murray ML, Wong IC. Mortality rates and causes of death in children with epilepsy prescribed antiepileptic drugs: a retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database. *Drug Saf* 2011;34:403–413.
12. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics* 2013;132:124–131.

13. Nickels KC, Grossardt BR, Wirrell EC. Epilepsia-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN. *Epilepsia* 2012;53:2164–2171.
14. Sillanpää M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:249–255.
15. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001;49:336–344.
16. 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;54:1613–1620.
17. Aurlen D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Comorbid and underlying diseases: major determinants of excess mortality in epilepsy. *Seizure* 2012;21:573–577.
18. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav* 2015;42:29–34.
19. Knapp P, Raynor DK, Berry DC. Comparison of two methods of presenting risk information to patients about the side effects of medicine. *Qual Saf Health Care* 2004;13:176–180.
20. Kahneman D, Tversky A. Choices, values, and frames. *Am Psychol* 1984;39:341–350.
21. Bonner C, Newell BR. How to make a risk seem riskier: the ratio bias versus construal level theory. *Judgment Decis Making* 2008;3:411–416.
22. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522–2529.
23. Racoosin JA, Feeney J, Burkhart G, Boehm G. Mortality in antiepileptic drug development programs. *Neurology* 2001;56:514–519.
24. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive anti-epileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10:961–968.
25. Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia* 2013;54:135–140.
26. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2015;56:291–296.
27. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131–1133.
28. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519–525.
29. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. ILAE Commission on epidemiology; subcommission on mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150–1159.
30. Surges R, Adjei P, Kallis C, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2010;51:233–242.
31. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav* 2007;10:138–141.
32. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electro-clinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010;68:787–796.
33. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control estudio. *Lancet* 1999;353:888–893.
34. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsy* 2012;53:249–252.
35. 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;53:253–257.
36. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000;41:549–553.
37. Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsy* 2001;42:667–673.
38. Surges R, Strzelczyk A, Scott CA, Walker MC, Sander JW. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav* 2011;21:271–274.
39. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–977.
40. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure* 1997;6:87–93.