

Muerte súbita inesperada en epilepsia. Revisión sobre la implicación del tallo encefálico

Sudden unexpected death in epilepsy. Review about the brainstem involvement

Margarita Minou Báez-Martín^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-1442-896X>

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: minou@infomed.sld.cu

RESUMEN

La muerte súbita inesperada en epilepsia, se define como la muerte repentina — presenciada o no— de personas con epilepsia, no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencias de crisis, y en quienes el examen *postmortem* no revela una causa estructural o toxicológica de muerte. El objetivo de esta revisión es describir las evidencias más recientes, publicadas en la literatura, sobre la participación crucial del tallo encefálico en la fisiopatología de la muerte súbita inesperada en epilepsia. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos computarizada PubMed. Los estudios en modelos animales han demostrado que los mecanismos de la muerte súbita inesperada en epilepsia involucran un primer evento mediado por una crisis, seguido por la despolarización cortical, que se propaga al tallo encefálico y que resulta en una disfunción autonómica causante de apnea central, edema pulmonar o arritmia cardíaca. Los estudios en humanos se han apoyado en las imágenes de resonancia magnética para evaluar el papel de diferentes áreas del tallo encefálico en la muerte súbita inesperada en epilepsia. Las evidencias acumuladas por la literatura, tanto en estudios con animales como humanos, evidencian el papel fundamental desempeñado por las estructuras del tallo encefálico en la fisiopatología de la muerte súbita inesperada en epilepsia.



Palabras clave: despolarización propagada; epilepsia; muerte súbita; resonancia magnética nuclear; tallo encefálico.

ABSTRACT

Sudden unexpected death in epilepsy is defined as the sudden death—whether witnessed or not—of people with epilepsy, not traumatic or due to drowning, with or without evidence of seizures, and in whom postmortem examination does not reveal a structural or toxicological cause of death. The aim of this review is to describe the most recent evidence published in the literature, on the crucial involvement of the brain stem in the pathophysiology of sudden unexpected death in epilepsy. A bibliographic search was conducted in PubMed computerized database. Studies in animal models have shown that the mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy involve a first seizure-mediated event, followed by cortical depolarization, which spreads to the brainstem and results in autonomic dysfunction causing central apnea, pulmonary edema or cardiac arrhythmia. Studies in humans have relied on magnetic resonance imaging to assess the role of the brainstem in sudden unexpected death in epilepsy. The evidence accumulated in the literature, both in animal and in human studies, shows the role played by brainstem structures in the pathophysiology of sudden unexpected death in epilepsy.

Key words: propagated depolarization; epilepsy; sudden death; nuclear magnetic resonance imaging; brainstem.

Recibido: 05/04/2022.

Aceptado: 11/10/2022.

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP, por sus siglas en inglés), se define como la muerte repentina, inesperada —presenciada o no— de personas con epilepsia, no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencias de crisis (excluyendo el estatus epiléptico documentado), y en quienes el examen *postmortem* no revela una causa estructural o toxicológica para la muerte.⁽¹⁾

Se ha reportado una incidencia de 1 a 2 x 1000 pacientes por año, y representa la causa más común de muerte relacionada con epilepsia, especialmente en pacientes con epilepsia refractaria a la medicación.^(1,2) La incidencia en niños es similar a la de los adultos.⁽³⁾

La mayor parte de los estudios realizados en humanos abordan aspectos epidemiológicos, neuroquímicos y estructurales de esta problemática disfunción.



El riesgo de SUDEP se incrementa con la frecuencia y severidad de las crisis no controladas.⁽⁴⁾ La presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), el sexo masculino, la edad temprana del inicio de las crisis —particularmente antes de los 15 años—, la duración de la epilepsia, y la politerapia como expresión de farmacorresistencia, son todos predictores de peligro de SUDEP.⁽¹⁾ Dentro de estos se considera como factor de riesgo más importante la ocurrencia de CTCG, especialmente cuando son más de tres crisis por año, y durante el sueño nocturno.⁽³⁾

De acuerdo con lo anterior, se han propuesto diversas intervenciones para reducir el riesgo de SUDEP. Tal es el caso del uso de dispositivos para detección de crisis, empleo de almohadas seguras, uso de inhibidores de la recaptación de serotonina, evaluación quirúrgica temprana, programas educacionales y uso de antagonistas de opiáceos y adenosina para prevenir la SUDEP.^(1,5)

Estudios en humanos y animales sugieren que el arresto respiratorio es el evento inicial que conduce a la muerte en muchos casos de SUDEP.⁽⁶⁾ Se propone, además, que este proceso esté relacionado con un deterioro en el control central de la respiración, la función cardíaca y el despertar.⁽⁷⁾

La fisiopatología exacta de la SUDEP es actualmente desconocida, aunque la disfunción cardio-respiratoria del tallo cerebral inducida por las CTCG parece ser la causa más probable. De hecho, la hipoperfusión postictal de los centros respiratorios del tallo cerebral, ocurre más frecuentemente después de las crisis bilaterales con respecto a otros tipos de crisis, como las focales con pérdida de consciencia. Esto proporciona una posible explicación para el riesgo incrementado de SUDEP en pacientes que experimentan regularmente CTCG bilaterales.⁽⁸⁾

Tanto los estudios desarrollados en modelos animales como los hallazgos en humanos, apuntan a una importante participación de esta área del cerebro en la fisiopatología de este complejo proceso, que representa la primera causa de muerte en los pacientes con epilepsia, especialmente de los adultos jóvenes entre 20 y 45 años.⁽⁴⁾ El riesgo de SUDEP es además superior en las personas con epilepsia farmacorresistente, en quienes la mayoría de las drogas antiepilépticas son ineficaces tanto para el control de las crisis como para la prevención de la SUDEP.⁽⁴⁾

Justamente en el tallo cerebral se ubica un conjunto de centros responsables de la actividad cardiorrespiratoria y de su control autonómico, de donde se deduce que pueden constituir un punto crítico en la cascada de eventos que tienen lugar asociados a la SUDEP.

La presente revisión tiene por objeto describir las evidencias más recientes publicadas en la literatura, que demuestran la participación crucial del tallo encefálico en la fisiopatología de la SUDEP.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos computarizada PubMed. Para las ecuaciones de investigación se emplearon las siguientes palabras claves: "sudden unexpected death", "brainstem", "epilepsy", "MRI" y "spreading depolarization". Fueron consultadas investigaciones en humanos y animales de los últimos diez años. Se realizó una segunda estrategia de búsqueda para acceder particularmente a los artículos de revisión. Se examinó un total de 110 artículos en idiomas inglés y español. De estos, 53 correspondieron a trabajos de investigación, 27 fueron revisiones y 3 revisiones sistemáticas; 3 fueron estudios multicentros, 7 reportes de casos y 3 comentarios. Se excluyeron 14 publicaciones que no brindaron información precisa sobre las estructuras del tallo encefálico.

DISCUSIÓN

Tallo encefálico:

El control central de la respiración es regulado por grupos nucleares interconectados en la médula oblongada, que forman la columna respiratoria ventral y presentan una organización jerárquica en dirección rostro-caudal de los grupos respiratorios ventrales en la médula oblongada ventrolateral. El complejo Bötzing controla el ritmo espiratorio y el complejo pre-Bötzing el ritmo inspiratorio, y son más rostrales que el grupo ventilatorio ventral, el cual coordina la eferencia al nervio frénico y motoneuronas espinales. En pacientes con SUDEP se ha encontrado un volumen inferior en la médula oblongada rostral, lo cual podría implicar la existencia de patología en la región pre-Bötzing, a la vez que se reportan volúmenes superiores en la médula oblongada caudal, que podría implicar patología en el grupo respiratorio ventral.⁽⁹⁾ La apnea secundaria a las crisis tónico-clónicas bilaterales siempre precede a la asistolia, sugiriendo que el trastorno respiratorio juega un papel principal en la secuencia de eventos autonómicos que tienen lugar durante la SUDEP.

Modelos animales:

Los modelos animales han revelado que los mecanismos de la SUDEP involucran tres eventos: un evento primario, frecuentemente una crisis de severidad suficiente, que ocurre en un cerebro vulnerable a la SUDEP probablemente debido a factores genéticos. Luego ocurriría una cascada de eventos secundarios, que comienza con la despolarización cortical que se propaga al tallo, lo que resulta en una disfunción autonómica. En esta cascada inciden anomalías intrínsecas del tallo en los sistemas de serotonina, adenosina, ATPasa sodio/potasio, y sistemas de control respiratorio. El evento terciario que resulta de la disfunción anterior, consiste de apnea central letal, edema pulmonar o arritmia cardíaca.⁽¹⁰⁾

Los modelos animales explican cómo el fenómeno de despolarización propagada en el tallo cerebral, previamente asociado con crisis epilépticas letales en estos modelos, inicia la apnea por la invasión de los centros respiratorios en la médula oblongada ventrolateral.⁽¹¹⁾



Las crisis inducidas por la estimulación de los colículos inferiores a nivel del mesencéfalo en un modelo animal, podrían provocar despolarización (DP) que se propaga en dirección rostro-caudal, precediendo la apnea y la hipoxia tisular local. Esto resulta indicativo de que la invasión de la DP hacia los centros respiratorios en la médula oblongada inicia la apnea y la hipoxia.⁽¹¹⁾ De hecho, el empleo de antagonistas de receptores NMDA (MK 801 y memantina) previenen la DP relacionada a crisis y apnea, lo cual apoya la DP en el tallo cerebral como un prerrequisito para la apnea, relacionada con las crisis de tallo en este modelo animal.⁽¹¹⁾

Los trabajos anteriormente referidos aparecen descritos en una revisión realizada por Katayama⁽¹²⁾ en 2020, quien resume los hallazgos publicados por el grupo de Jansen y colaboradores⁽¹¹⁾ en relación con el fenómeno de la DP y su papel en la SUDEP en modelos animales.

En un estudio muy interesante desarrollado por Jefferys y colaboradores⁽¹³⁾ se indujo estatus epiléptico mediante la inyección de ácido kaínico en el hipocampo ventral de ratas hembras. Se observó que las crisis provocaron hipertensión, taquicardia y taquipnea, acentuada por apneas transitorias recurrentes, en su mayoría obstructivas. El 70,96 % de los animales murieron debido a la apnea obstructiva (12 ratas) o a la apnea central secundaria al enlentecimiento progresivo de la respiración (10 ratas). Estos autores concluyeron que la actividad de crisis en el cerebro anterior induce la activación autonómica pronunciada e interrumpe la actividad en los centros respiratorios de la médula oblongada, lo que resulta en muerte por apnea obstructiva o central. Aunque estos resultados informan directamente de los mecanismos de muerte implicados en el estatus epiléptico, pueden, indirectamente, proporcionar pistas de lo que ocurre en la SUDEP.

Otro modelo animal que ha permitido el estudio de los mecanismos implicados en la SUDEP es el que utiliza la inducción de crisis epilépticas recurrentes agudas mediante la administración intrahipocampal de 4-aminopiridina (4AP) en ratas macho adultas Wistar. En este modelo el estatus epiléptico sin crisis incrementó la frecuencia respiratoria y cardiaca, mientras que el estatus con crisis intermitentes indujo episodios repetidos de depresión cardiorrespiratoria que condujeron a la muerte. Otro detalle interesante fue que la administración de fenitoína, después de la inyección intrahipocampal de la 4AP, terminó las crisis del tallo cerebral y la depresión cardiorrespiratoria asociada, previniendo la muerte en 5 de 6 animales. Se concluye que en este modelo las crisis de tallo cerebral estuvieron asociadas con la depresión respiratoria, seguida por el arresto cardiaco y la muerte, lo que comparte mecanismos comunes con la clásica SUDEP asociada a las crisis espontáneas.⁽¹⁴⁾

Se ha estudiado un modelo de SUDEP en ratones (DBA/1) que presentan crisis audiogénicas con una alta incidencia de arresto respiratorio postictal fatal. En este modelo se pudo evaluar el posible papel de la amígdala en el arresto respiratorio inducido por las crisis.⁽⁶⁾ Se comprobó que las lesiones electrolíticas de la amígdala redujeron la incidencia del arresto respiratorio inducido por las crisis, sin que estas alteren la respiración de base o la respuesta de hipercapnia ventilatoria. Se sugiere, entonces, que la amígdala es un punto crítico en la vía mediante la cual las crisis influyen la red respiratoria del tallo cerebral para provocar apnea, aunque algunos autores no encuentran apnea en todas las crisis que involucran a la amígdala.^(11,15)



Otra causa conocida de arresto respiratorio inducido por crisis en modelos animales es la deficiencia en la neurotransmisión serotoninérgica.⁽¹⁶⁾

Utilizando el modelo de ratones DBA/1 antes mencionado, se estudió el papel del déficit de la neurotransmisión serotoninérgica del tallo cerebral en el arresto respiratorio inducido por crisis epilépticas, y se pudo demostrar que la deficiencia de 5-OH triptamina podría ser una causa potencial de este evento respiratorio, toda vez que agentes serotoninérgicos que actúan sobre los receptores 5-HT (3) pueden bloquear el arresto respiratorio inducido en este modelo.⁽¹⁶⁾

De igual forma, en el propio modelo de crisis audiogénicas en ratones DBA/1 se estudió el efecto protector que tiene la administración intraperitoneal de lipopolisacárido (obtenido de *Escherichia coli* O55:B5) sobre el arresto respiratorio inducido por las crisis. Este efecto fue dosis-dependiente, alcanzó su pico entre 8 y 12 horas después de la inyección del lipopolisacárido, y estuvo relacionado con la reducción de la severidad de las crisis y con la mejoría de la autorresucitación. Un incremento en el número de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal (positivas a c-Fos) estuvo asociado a estos resultados, con lo que se concluye que la inflamación producida por el lipopolisacárido puede incrementar la neurotransmisión serotoninérgica del tallo cerebral para prevenir la SUDEP.⁽¹⁷⁾

Se ha demostrado que los episodios recurrentes de hipoxia pueden inducir lo que se ha llamado facilitación a largo plazo de la función ventilatoria, que puede, en cierta medida, atenuar los efectos deletéreos de la atrofia progresiva del tallo cerebral. Este proceso de facilitación es menos robusto en animales viejos, y también ha sido demostrado en estudios de humanos, encontrando una desaturación de oxígeno periictal más prolongada en los pacientes que inician la epilepsia en edades más avanzadas.⁽¹⁸⁾

Estudios en humanos:

Con respecto al papel de la amígdala ya referido, se pudo demostrar en un paciente con epilepsia que el inicio de la apnea coincidió con la propagación de las crisis a la amígdala, y en múltiples pacientes la apnea fue inducida por la estimulación de esta estructura.⁽⁶⁾ Haciendo énfasis en la amígdala, Nobis y colaboradores⁽¹⁹⁾ evaluaron sujetos con electrodos temporomesiales múltiples (amígdala e hipocampo) y comprobaron que el inicio de la apnea ictal, asociado con crisis, correlacionó con la propagación de las mismas a la amígdala, mucho más temprano que la propagación al hipocampo. Estos hallazgos sugieren que la activación de las redes amigdalinas se correlaciona con la apnea central durante las crisis.

Estudios de imágenes:

Patodia y colaboradores⁽²⁰⁾ han descrito recientemente alteraciones rostro-caudales en el volumen de la médula oblongada localizadas en regiones que contienen núcleos regulatorios de la respiración y que pueden relacionarse con las crisis, relevantes para la fisiopatología de la SUDEP. Sin embargo, esta pérdida de volumen y la composición neuronal alterada en la zona reticular del tallo encefálico, como causa de SUDEP, ha sido motivo de controversia en la literatura.^(21,22)



Estos mismos autores hacen referencia a un estudio *postmortem* que demostró la reducción de neuronas neuromoduladoras neuropeptidérgicas y monoaminérgicas en grupos nucleares respiratorios en la médula oblongada. Proponen, además, que determinadas poblaciones de células gliales medulares (astrocitos) que se encuentran alteradas, pueden contribuir a una deteriorada capacidad regulatoria de la respiración, y a la vulnerabilidad a la SUDEP.⁽²³⁾

Los estudios de imágenes han contribuido también al análisis de la conectividad funcional entre las estructuras cerebrales regulatorias autonómicas, corticales y subcorticales. Pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y alto riesgo de SUDEP han mostrado diferencias de conectividad funcional entre regiones cerebrales regulatorias autonómicas, en comparación con los pacientes de bajo riesgo. De forma interesante, estos pacientes con alto riesgo mostraron una subred con conectividad disminuida, y otra con conectividad incrementada, pero en ambas subredes está involucrado el tallo cerebral. Estos cambios de conectividad podrían representar posibles biomarcadores que ayuden a identificar a los pacientes con alto riesgo de SUDEP.⁽²⁴⁾

Otro de los aspectos muy debatidos en la literatura es el referido a los efectos de la hipoxia que tiene lugar durante las crisis. Esta hipoxia puede provocar cambios estructurales en el cerebro de las personas con crisis epilépticas y contribuir a los procesos centrales que subyacen en la SUDEP.

En un estudio desarrollado por Allen y colaboradores⁽²⁵⁾ en 2020 se estudiaron pacientes que fueron clasificados, de acuerdo con el grado de hipoxia, en ligera, moderada y severa, evaluando la saturación de oxígeno periférico durante las crisis monitoreadas por video EEG. En estos pacientes se realizaron estudios de resonancia magnética nuclear y se evaluó la morfometría basada en voxels del cerebro completo y por regiones. Se observó la pérdida de volumen del tallo cerebral (protuberancia y médula oblongada) en ambos grupos, siendo más extensa en el grupo de hipoxia severa, además de los cambios evidenciados en otras estructuras como tálamo y sustancia gris periacueductal. Estos autores concluyen que, aunque los cambios encontrados son solo asociativos, pueden proporcionar evidencia de lesión en sitios regulatorios del cerebro relacionados a las manifestaciones respiratorias de las crisis.

Neurotransmisores:

Como se mencionó en el acápite de modelos animales, la serotonina es un neurotransmisor que media importantes aferencias hacia los generadores del ritmo respiratorio en tallo cerebral.

Este neuromodulador fue evaluado en un interesante trabajo desarrollado por Murugesan y colaboradores,⁽²⁶⁾ quienes estudiaron 19 pacientes con CTCG y 26 con crisis focales. Ellos encontraron que los niveles de serotonina postictal fueron significativamente superiores después de las CTCG, y focales con evolución a tónico-clónicas generalizadas comparado con los niveles interictales, pero esto no ocurrió así en los pacientes con crisis focales. Además, el nivel de serotonina interictal estuvo inversamente asociado con un período más corto de supresión electroencefalográfica generalizada postictal. Por tanto, se sugiere que los niveles séricos de serotonina pueden jugar un papel en las características de las crisis epilépticas y en la



recuperación poscrisis más temprana, lo que incidiría favorablemente en la no aparición de la SUDEP.

Se ha demostrado que la fotoestimulación optogenética del núcleo del rafe dorsal redujo significativamente y de forma reversible el arresto respiratorio inducido por crisis secundarias a la estimulación acústica. Por tanto, la intervención dirigida a este núcleo es potencialmente útil para la prevención de la SUDEP.⁽²⁷⁾

Otros autores han propuesto el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como estrategia para reducir el riesgo de la SUDEP.^(28,29)

La norepinefrina es otro neurotransmisor involucrado en la SUDEP. Se ha reportado que el déficit en la síntesis de norepinefrina (demostrada por la baja actividad de la enzima tirosina-hidroxilasa en la porción baja del tallo cerebral) puede contribuir al arresto respiratorio inducido por las crisis en el modelo de ratón DBA/1.⁽³⁰⁾

CONCLUSIONES

Las evidencias acumuladas en la literatura, tanto en los modelos animales como en los humanos, particularmente en los últimos diez años, hablan a favor del papel crucial que desempeñan las estructuras del tallo encefálico en la fisiopatología de la SUDEP. De modo especial, la médula oblongada parece ser la región más comprometida en este proceso, dada su relación con los centros autonómicos que controlan las funciones cardiorrespiratorias. Neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina participan mediando la actividad del tallo encefálico en este complejo proceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, et al. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 2;4(4):CD011792. Citado en PubMed; PMID: 32239759.
2. Pensel MC, Nass RD, Taubøll E, et al. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2020 May;20(5):497-508. Citado en PubMed; PMID: 32270723.
3. Whitney R, Donner EJ. Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) and Their Mitigation. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(2):7. Citado en PubMed; PMID: 30758730.
4. Auzmendi J, Akyuz E, Lazarowski A. The role of P-glycoprotein (P-gp) and inwardly rectifying potassium (Kir) channels in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav.* 2021;121(Pt B):106590. Citado en PubMed; PMID: 31706919.



5. Bhasin H, Sharma S, Ramachandrannair R. Can We Prevent Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)? *Can J Neurol Sci.* 2021 Jul; 48(4):464-8. Citado en PubMed; PMID: 33023683.
6. Marinovich A, Bravo E, Dlouhy B, et al. Amygdala lesions reduce seizure-induced respiratory arrest in DBA/1 mice. *Epilepsy Behav.* 2021; 121(Pt B):106440. Citado en PubMed; PMID: 31399338.
7. Buchanan GF. Impaired CO₂-Induced Arousal in SIDS and SUDEP. *Trends Neurosci.* 2019; 42(4):242-50. Citado en PubMed; PMID: 30905388.
8. Liu J, Peedicail JS, Gaxiola-Valdez I, et al. Postictal brainstem hypoperfusion and risk factors for sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology.* 2020; 95(12):e1694-e1705. Citado en PubMed; PMID: 32675079.
9. Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, et al. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci.* 2013; 36(3):152-62. Citado en PubMed; PMID: 23254296.
10. Holt RL, Arehart E, Hunanyan A, et al. Pediatric Sudden Unexpected Death in Epilepsy: What Have We Learned from Animal and Human Studies, and Can We Prevent it? *Semin Pediatr Neurol.* 2016; 23(2):127-33. Citado en PubMed; PMID: 27544469.
11. Jansen NA, Schenke M, Voskuyl RA, et al. Apnea Associated with Brainstem Seizures in Cacna1a^{S218L} Mice Is Caused by Medullary Spreading Depolarization. *J Neurosci.* 2019 Nov 27; 39(48):9633-44. Citado en PubMed; PMID: 31628185.
12. Katayama PL. Cardiorespiratory Dysfunction Induced by Brainstem Spreading Depolarization: A Potential Mechanism for SUDEP. *J Neurosci.* 2020; 40(12):2387-9. Citado en PubMed; PMID: 32188743.
13. Jefferys JGR, Arafat MA, Irazoqui PP, et al. Brainstem activity, apnea, and death during seizures induced by intrahippocampal kainic acid in anaesthetized rats. *Epilepsia.* 2019; 60(12):2346-58. Citado en PubMed; PMID: 31705531.
14. Lertwittayanon W, Devinsky O, Carlen PL. Cardiorespiratory depression from brainstem seizure activity in freely moving rats. *Neurobiol Dis.* 2020; 134:104628. Citado en PubMed; PMID: 31669732.
15. Park K, Kanth K, Bajwa S, et al. Seizure-related apneas have an inconsistent linkage to amygdala seizure spread. *Epilepsia.* 2020; 61(6):1253-60. Citado en PubMed; PMID: 32391925.
16. Chen Q, Tian F, Yue Q, et al. Decreased serotonin synthesis is involved in seizure-induced respiratory arrest in DBA/1 mice. *Neuroreport.* 2019; 30(12):842-6. Citado en PubMed; PMID: 31283708.



17. Adhikari Y, Jin X. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide prevents seizure-induced respiratory arrest in a DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):386-96. Citado en PubMed; PMID: 32913947.
18. Kanth K, Park K, Seyal M. Severity of Peri-ictal Respiratory Dysfunction with Epilepsy Duration and Patient Age at Epilepsy Onset. *Front Neurol*. 2020;11:618841. Citado en PubMed; PMID: 33391175.
19. Nobis WP, González Otárrula KA, Templer JW, et al. The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg*. 2019;132(5):1313-23. Citado en PubMed; PMID: 30952127.
20. Patodia S, Tachrount M, Somani A, et al. MRI and pathology correlations in the medulla in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a postmortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(1):157-70. Citado en PubMed; PMID: 32559314.
21. Patodia S, Tachrount M, Somani A, et al. In response to "Volume loss and altered neuronal composition in the brainstem reticular zone may not cause sudden unexpected death in epilepsy". *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(1):173-5. Citado en PubMed; PMID: 32767838.
22. Finsterer J, Scorza CA, Fiorini AC, et al. Volume loss and altered neuronal composition in the brainstem reticular zone may not cause sudden unexpected death in epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(1):171-2. Citado en PubMed; PMID: 32777097.
23. Patodia S, Paradiso B, Ellis M, et al. Characterisation of medullary astrocytic populations in respiratory nuclei and alterations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia Res*. 2019;157:106213. Citado en PubMed; PMID: 31610338.
24. Allen LA, Harper RM, Kumar R, et al. Dysfunctional Brain Networking among Autonomic Regulatory Structures in Temporal Lobe Epilepsy Patients at High Risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8:544. Citado en PubMed; PMID: 29085330.
25. Allen LA, Harper RM, Vos SB, et al. Peri-ictal hypoxia is related to extent of regional brain volume loss accompanying generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2020;61(8):1570-80. Citado en PubMed; PMID: 32683693.
26. Murugesan A, Rani MRS, Hampson J, et al. Serum serotonin levels in patients with epileptic seizures. *Epilepsia*. 2018 Jun;59(6):e91-7. Citado en PubMed; PMID: 29771456.
27. Zhang H, Zhao H, Zeng C, et al. Optogenetic activation of 5-HT neurons in the dorsal raphe suppresses seizure-induced respiratory arrest and produces anticonvulsant effect in the DBA/1 mouse SUDEP model. *Neurobiol Dis*. 2018;110:47-58. Citado en PubMed; PMID: 29141182.



28. Mooney S, Kollmar R, Gurevich R, et al. An oxygen-rich atmosphere or systemic fluoxetine extend the time to respiratory arrest in a rat model of obstructive apnea. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104682. Citado en PubMed; PMID: 31759134.
29. Kommajosyula SP, Faingold CL. Neural activity in the periaqueductal gray and other specific subcortical structures is enhanced when a selective serotonin reuptake inhibitor selectively prevents seizure-induced sudden death in the DBA/1 mouse model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2019;60(6):1221-33. Citado en PubMed; PMID: 31056750.
30. Shen Y, Ma HX, Lu H, et al. Central deficiency of norepinephrine synthesis and norepinephrinergic neurotransmission contributes to seizure-induced respiratory arrest. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133:111024. Citado en PubMed; PMID: 33232929.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Minou Báez-Martín M. Muerte súbita inesperada en epilepsia. Revisión sobre la implicación del tallo encefálico. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2022 Sep.-Oct. [citado: fecha de acceso];44(5). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4964/5529>

