

Hallazgos de autopsias en la muerte súbita en epilepsia. Revisión Bibliográfica y reporte de casos.

Autopsy findings in Sudden Death in Epilepsy. Bibliographic review and case reports.



Carlos Mejía Dueñas ^{1*}: <https://orcid.org/0000-0001-6066-6101>

Sofia Mc Carthy ²: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5628>

Mireya Matamoros ³: <https://orcid.org/0000-0002-4082-7593>

* ¹ Universidad Católica de Honduras, Tegucigalpa. Docente.

² Cruz Roja Internacional, El Salvador; Asesor Forense, .

³ Ministerio Público, Dirección de Medicina Forense, Investigación y Docencia, Tegucigalpa, Honduras.

*Correspondencia a: carlos.mejia@gmail.com

PALABRAS CLAVE

Muerte súbita, Epilepsia, SUDEP, Autopsia, Reporte de caso.

KEYWORDS

Sudden death, Epilepsy, SUDEP, Autopsy, Case report.

CITAR COMO

Mejía-Dueñas C, McCarthy S, Matamoros M. Hallazgos de autopsias en la muerte súbita en epilepsia. Revisión Bibliográfica y reporte de caso. Rev. cienc. forenses Honduras. 2023; 9 (2): 56-67. doi:10.5377/rcfh.v9i2.16917

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recepción: 07-03- 2023

Aprobación: 24 -05- 2023

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS, RELACIONES Y ACTIVIDADES FINANCIERAS O COMERCIALES

Ninguna

Los autores que pertenecen al Consejo Editorial de la RCFH, no participaron en la revisión por pares, ni en la decisión editorial.

RESUMEN

Introducción: La muerte súbita en epilepsia, es la complicación más temida de la epilepsia y se reconoce como una de las principales causas de muerte prematura en adultos jóvenes con epilepsia; sin embargo, aún es poco reconocida, informada y escasamente investigada por los profesionales de la salud, lo que ha condicionado al escaso progreso en su detección y prevención.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos, en Pubmed, Google académico y Lilacs; utilizando las palabras clave en inglés y español: SUDEP, epilepsia, autopsia, autopsia molecular y sus combinaciones. Además, se analizaron cinco expedientes de la base de datos de la Dirección de Medicina Forense de Tegucigalpa, consignados como SUDEP.

Resultados: De los cinco casos analizados, cuatro (80%) eran mujeres y uno hombre; cuatro (80%) no fueron presenciados y ocurrieron durante el sueño. El 80 % (4) de los casos eran menores de 40 años, los hallazgos de autopsia tanto macroscópicos, como microscópicos son similares a los reportado por otros autores. En el análisis de 27 artículos se encontró que el diagnóstico de la SUDEP, aun representa un desafío.

Conclusión: Pese a que hay avances significativos en la comprensión de los mecanismos y factores de riesgo que contribuyen a la SUDEP, aún es necesario realizar más investigación.

ABSTRACT

Introduction: Sudden Unexpected Death in Epilepsy is the most feared complication of epilepsy and is recognized as one of the main causes of premature death in young adults with epilepsy; however, it is still poorly recognized, reported and poorly researched by health professionals, which has led to little progress in its detection and prevention.

Methodology: A narrative review was carried out by searching for articles in Pub med, Google scholar and Lilacs, using the keywords in English and Spanish: SUDEP, epilepsy, autopsy, molecular autopsy and their combinations. In addition, five files from the database of the Directorate of Forensic Medicine of Tegucigalpa, recorded as SUDEP, were analyzed.

Results: Of the five cases analyzed, four (80%) were women and one man, four (80%) were not witnessed and occurred during sleep. 80% (4) of the cases were under 40 years of age, and both macroscopic and microscopic autopsy findings are similar to those reported by other authors. In the analysis of 28 articles, it was found that the diagnosis of SUDEP still represents a challenge.

Conclusion: Although there are significant advances in the understanding of the mechanisms and risk factors that contribute to SUDEP, more research is still needed.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad por epilepsia en América Latina y el Caribe es de 1,04 por 100.000 habitantes, la cual es superior a la de Estados Unidos y Canadá¹, esta puede estar asociada a patologías cerebrales subyacentes o por comorbilidades como suicidios y/o complicaciones del tratamiento, o las directamente relacionadas con la epilepsia (causa directa) como muertes accidentales, estatus epiléptico y muerte súbita e inesperada en epilepsia o SUDEP², por sus siglas en inglés.

SUDEP, es la complicación más temida de la epilepsia y se reconoce como una de las principales causas de muerte prematura en adultos jóvenes con epilepsia; se estima que el riesgo de muerte súbita aumenta 24 veces más en la población con epilepsia en comparación con la población general³; la SUDEP podría tener una incidencia de 1,2 por 1000 personas /año, (95% CI 0.9–1.5), en adultos mayores de 50 años hasta 1,3 (95% CI 0.9–1.8) y hasta 1,1 (95% CI 0.5–2.3) en niños menores de 16 años^{4,5}, asimismo, se reportó en cohortes pediátricas una incidencia que oscilaba entre 0,002-0,34/100,000⁶. En Estados Unidos se encontró una prevalencia de 4%, observando que la mayoría de estas muertes suceden durante las horas de sueño y sin testigos⁷.

Pese a lo anteriormente expuesto, SUDEP aún es poco reconocida, informada y escasamente investigada por los profesionales de la salud⁸, lo que ha condicionado el escaso progreso en su detección y prevención.

En este estudio, se recopiló información de cinco fallecidos relacionados a SUDEP, sometidos a autopsia médico legal y se realizó una revisión bibliográfica sobre aspectos más relevantes respecto a esta entidad.

Definición de SUDEP

La muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) fue reportada por primera vez por Bacon en 1868 y pasaron más de 100 años antes que recibiera una definición oficial^{9,10}; actualmente se define como: la muerte súbita, inesperada, presenciada o no; no traumática y sin ahogamiento en pacientes con epilepsia con o sin evidencia de crisis epiléptica (convulsión), excluyendo el estado epiléptico documentado; en la cual el examen post mortem no revela una “causa estructural o toxicológica de la muerte”^{11,12}.

Tabla 1. Criterios para la clasificación de SUDEP

No.	Tipo	Características	Observación
1	Definitivo	Compatible con la definición clásica	El examen post mortem no revela causa de muerte estructural o toxicológica
1a	Definitivo Plus	Compatible con la definición clásica + Evidencia de patología concomitante (independientemente que se haya descubierto antes o después del fallecimiento)	El estudio postmortem puede concluir que la muerte: <ul style="list-style-type: none"> • No ha sido causada directamente por la patología concomitante, o • Se debió a un efecto combinado de ambas condiciones
2	Probable	Compatible con la definición clásica	No se realizó estudio postmortem
3	Posible	Existe otra patología que compite por ser la causa de la muerte	
4	Cercano	Paciente con epilepsia que sobrevive una parada cardio-respiratoria por más de una hora luego de la reanimación cardiopulmonar	No se descubre causa estructural del paro cardiorrespiratorio después de la investigación postmortem
5	No SUDEP	Hay otra causa directa clara del fallecimiento	
6	Sin clasificar	Información incompleta	No es posible clasificarlo

Adaptado de Elmali et al. ¹⁴

Clasificación:

Desde finales de los 90's que Nashef y col., demarcaron los criterios para definir un caso de SUDEP, su clasificación ha estado estrechamente relacionada con la forma de presentación y de las diferentes variables que la condicionan, así como del tipo y la cantidad de información que se posea ¹³.

La clasificación más detallada es la que incluye seis variantes o escenarios en los que se puede manifestar la SUDEP (14), las características de cada una se detallan en el **cuadro 1**:

1. Bien definida o definitiva, con una subdivisión denominada Plus.
2. Probable.
3. Posible.
4. Cercano.
5. No SUDEP.
6. Sin clasificar.

Pese a los esfuerzos de la comunidad científica por estandarizar los criterios para reconocer y clasificar adecuadamente los casos de SUDEP, aún existen desventajas como el falso descarte de esta condición por médicos y patólogos al ser los hallazgos patológicos nulos o inespecíficos y/o haber evidencia menor de otra patología a la que se le termina atribuyendo la causa directa de la muerte¹³.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA:

Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos, en Pubmed, Google académico y Lilacs; utilizando las palabras clave en inglés y español: SUDEP, epilepsia, autopsia, autopsia molecular y sus combinaciones. Además, se revisaron 20 expedientes consignados en la base de datos de la Dirección de Medicina Forense de Tegucigalpa como SUDEP, de los cuales se descartaron 15 por expedientes incompletos, o por tener otra causa de muerte.

RESULTADOS:

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se seleccionaron 28 artículos relacionados al tema priorizando los más recientes.

Análisis de casos:

De los cinco casos analizados, cuatro (80%) eran mujeres y uno hombre, cuatro (80%) no fueron presenciados y ocurrieron durante el sueño. El 80 % (4) de los casos eran menores de 40 años.

Hallazgos macroscópicos en autopsia

En ninguno de los casos se evidenció signos de trauma externo, el 80% (4) presentaban cianosis ungueal, labial y congestión facial, el 100% (5) de los casos presentaron inflamación cerebral y edema pulmonar. En un caso se observó puntillero hemorrágico en cerebro y la mucosa gástrica aplanada y hemorrágica.

Hallazgos microscópicos y de laboratorio

No se detectó la presencia de alcohol o drogas de abuso ilícitas, fosforo u otros venenos. En un caso se detectó la presencia de antidepresivos.

Entre los hallazgos histopatológicos más frecuentes se encontró cerebro con congestión vascular o con encefalopatía hipóxica (100%), edema pulmonar introalveolar (100%) y esteatosis hepática, macro o microvesicular (60%)

En dos de los casos (40%) no se realizó el estudio de medicamentos anticrisis, aunque el 100% de los casos tenía antecedentes de uso de estos fármacos como: fenobarbital, valproate, fenitoína, amitriptilina y combinaciones de fenobarbital más carbomacepina.

En ninguno de los casos se documentó antecedentes familiares de epilepsia y únicamente en un caso se consignó la edad de inicio de la enfermedad.

Factores de riesgo/Contribuyentes

Definir factores de riesgo claros se torna una tarea difícil frente a un fenómeno multifactorial del que además existe un número escaso de casos que al ser estudiados arrojan resultados conflictivos con marcada heterogeneidad¹³.

Los factores de riesgo pueden ser examinados en tres grandes grupos: estáticos, genéticos y modificables. Están relacionados con las crisis, el tratamiento de la epilepsia y las características específicas de cada paciente. La frecuencia de las crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas (CTCG) es considerada el factor de riesgo más importante^{13,15}.

En una revisión crítica de veintidós publicaciones, entre revisiones y metaanálisis, sobre SUDEP,

Giussani y Col. describen los siguientes factores de riesgo luego de extraer los hallazgos más relevantes¹²:

- Historia de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas, focales o bilaterales;
- Presencia, número y ocurrencia nocturna de las crisis epilépticas;
- Epilepsia presentada en edades tempranas;
- Epilepsia de larga duración;
- Sexo masculino;
- Etiología sintomática de la epilepsia;
- Antecedente de abuso de alcohol; tipo y número de medicamentos anti crisis;
- Niveles plasmáticos bajos de medicamentos anti crisis;
- Bajo coeficiente intelectual y terapia de estimulación del nervio vago.

Elmali y col¹³ resumen los principales factores de riesgo determinantes en:

- ≥3 CTCG por año
- Sin tratamiento con anticonvulsivantes orales
- ≥3 medicamentos anticonvulsivantes
- 11-20 CTCG en los últimos 3 meses
- Edad de inicio entre 0-15 años
- CI <70
- 3-5 cambios de anticonvulsivantes en el último año.

Mecanismos Fisiopatológicos

La etiología y los mecanismos patogénicos que conducen a la SUDEP aún no se comprenden claramente, aunque se estima que la disfunción respiratoria, la apnea central, el edema pulmonar neurógeno, la depresión cerebral postictal, y la arritmia cardíaca, inducidos por una descarga adrenérgica de origen central, constituyen mecanismos fisiopatológicos estrechamente relacionados con SUDEP¹⁶. Se han descrito diferentes mecanismos, los cuales no son mutuamente excluyentes y en algunos casos pueden coexistir

Pese a los esfuerzos de la comunidad científica por estandarizar los criterios para reconocer y clasificar adecuadamente los casos de SUDEP, aún existen desventajas como el falso descarte de esta condición por médicos y patólogos al ser los hallazgos patológicos nulos o inespecíficos y/o haber evidencia menor de otra patología a la que se le termina atribuyendo la causa directa de la muerte

incluso como eventos secuenciales¹², (Figura 1).

Existe un interés particular en el papel de las anomalías cardíacas durante y entre las crisis epilépticas, derivadas del control autónomo alterado de la actividad cardíaca. Las crisis epilépticas se asocian frecuentemente con anomalías de la frecuencia, el ritmo y la conducción (anomalías cardíacas periictales). La influencia que el SNC específicamente el sistema autónomo tienen en la actividad cardíaca ha sido descrita ampliamente y podría explicar la alta tasa de comorbilidades cardíacas que presentan los pacientes con epilepsia, asimismo, se ha descrito como el “corazón epileptico”, que se refiere al corazón y vasculatura coronaria dañados por la epilepsia crónica como resultado de aumentos repetidos de catecolaminas e hipoxemia que conducen a una disfunción eléctrica y mecánica¹⁷⁻¹⁹.

Constagolia y Col en 2021¹⁹ resumieron de manera simplificada las principales interacciones cerebro-corazón. Esta conexión neuroanatómica indica que las arritmias cardíacas ocurren como respuesta a la activación cerebral alterada (disfunción autónoma), lo que podría explicar porque SUDEP es frecuente en los pacientes con epilepsia. La **Figura 2**, tomada de Constagolia y Col.¹⁹, ilustra esta interacción.

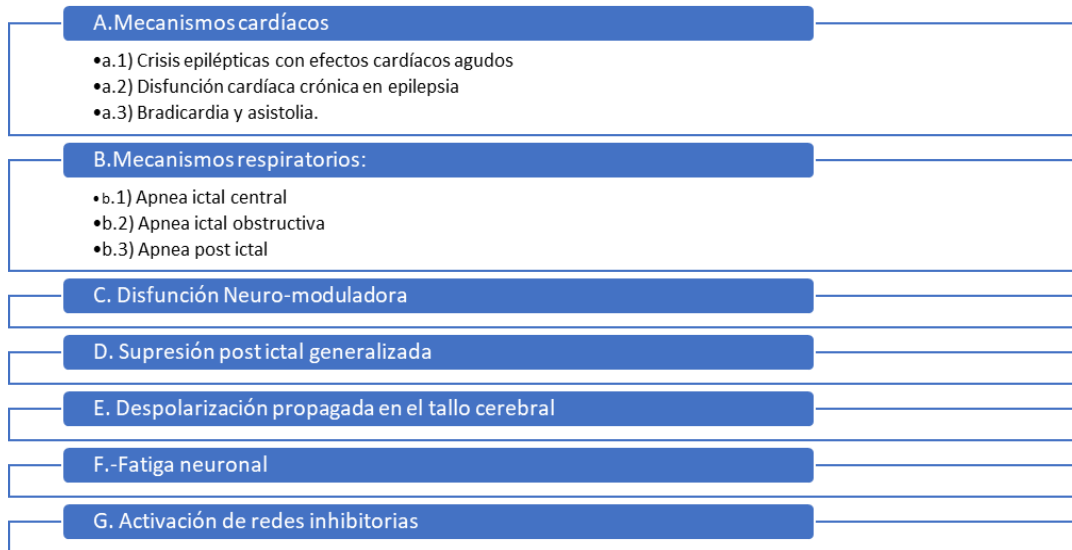


Figura 1: Algunos mecanismos fisiopatológicos descritos en SUDEP

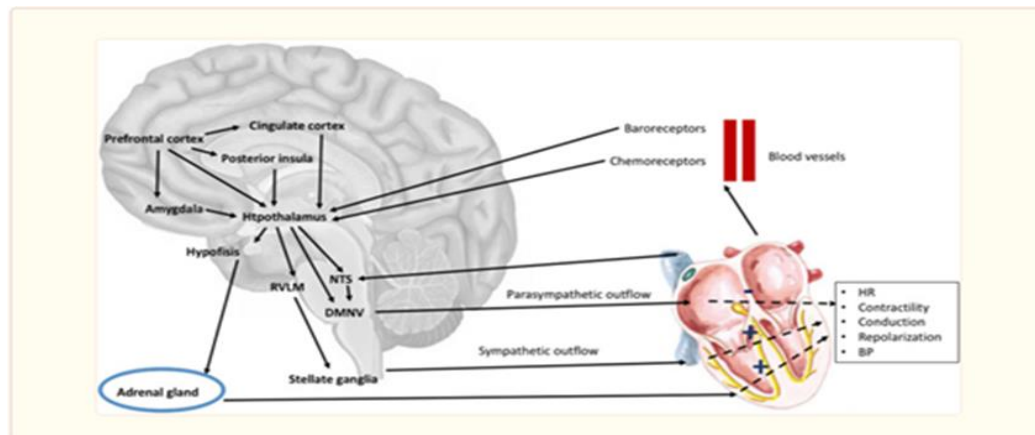


Figura 2. Descripción general de las principales conexión cerebro-corazón. Se resume de manera simplificada, las conexiones anatómicas y funcionales más relevantes. **DMNV**=Núcleo motor dorsal del nervio vago. **NTS**= Núcleo del tracto solitario. **RVLM**: Medula ventrolateral rostral. Tomada de Constagolia y Colaboradores ¹⁹

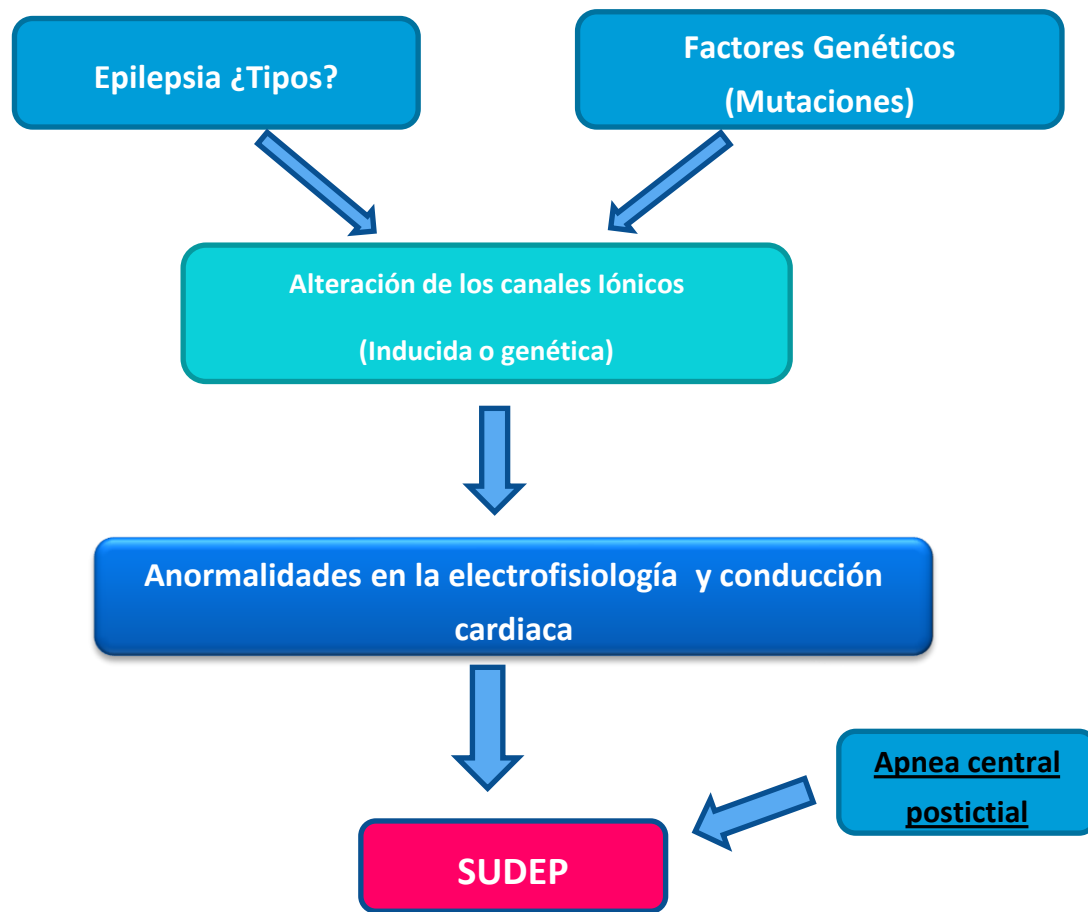


Figura 3: Factores confluente en SUDEP. Fuente: autores

Pese a que el mecanismo fisiopatológico en SUDEP aún no se ha descrito claramente y se requiere más investigación, es posible que la alteración de los canales iónicos ya sea debido a factores genéticos o inducida por epilepsia o ambos, conduce a anomalías en la electrofisiología y conducción cardíaca, que sumada a otros factores contribuyentes como: crisis convulsivas recurrentes no controladas adecuadamente, tipo de tratamiento y apego al mismo; los cambios fisiológicos del sueño y otros estresores, podrían desencadenar SUDEP.

Asimismo, se ha propuesto que SUDEP se produce por la depresión respiratoria que conduce a paro cardíaco, mediada por la desregulación del mecanismo adenosina- serotonina durante y post convulsión, en respuesta a hipoxia ²⁰. En la **figura 3** se resumen algunos de los mecanismos descritos que podrían desencadenar SUDEP.

Hallazgos de Autopsia

Los médicos forenses tienen la responsabilidad de determinar la causa y la forma de muerte en casos de muerte súbita e inesperada como en SUDEP. Pese a que existe consenso en que los hallazgos de autopsia en estos casos son inespecíficos y muchas veces difíciles de interpretar debido a la poca información de las circunstancias de la muerte al ser muy común que los episodios sucedan por la noche y la muerte sea sin testigos ^{16, 21-23}; la autopsia proporciona información valiosa para excluir otras causas de muerte, documentar comorbilidades, y obtener las muestras para estudios toxicológicos, genéticos e histológicas.

Los hallazgos de autopsia pueden describirse como externos e internos, macro y microscópicos, por sistema (neurológicos, cardíacos, pulmonares etc.) y laboratoriales (niveles séricos de anticonvulsivantes, toxicológico, genéticos) ^{16, 21, 22}.

De los hallazgos macroscópicos externos, las marcas de mordedura en la lengua, labios o mucosa oral se pueden observar en hasta el 50% de los casos ^{16,22,23}, también equimosis peri orbitales posiblemente relacionada a una caída al momento de la crisis fatal ^{21, 22}.

Sobre los hallazgos macroscópicos internos, aunque nada específicos y resultado común de muchas causas de muerte, destacan la congestión y el edema pulmonar de moderado a severo, con el consecuente aumento del peso del órgano, en hasta 80% de los casos; cuando es suficientemente severo (aumento del 200-375% del peso normal) puede establecerse como causa de muerte ^{16, 21, 22}.

En los hallazgos microscópicos se puede demostrar el edema alveolar denso y hemorrágico, signos de isquemia crónica subendocárdica en ausencia de aterosclerosis coronaria, atribuibles a vasoespasmos

coronarios de origen central asociados a las crisis y que podrían justificar un origen arrítmico ¹⁶. La fibrosis intersticial, la hipertrofia/desorganización del miocito y enfermedad coronaria aterosclerótica leve son otros de los resultados del estudio histopatológico del corazón ²¹.

El edema cerebral e injuria traumática antigua han sido los hallazgos neuropatológicos más frecuentemente reportados ^{16, 21}. También se ha descrito el hallazgo frecuente de lesiones potencialmente epileptógenas como la esclerosis y atrofia cerebral, malformaciones cortico-vasculares, infartos cerebrovasculares antiguos e inclusive tumores, así como alteraciones a nivel del hipocampo (asimetría, pérdida de volumen, mal rotación, esclerosis) ^{21, 22, 24}. Thom y col. describen al cambio neuronal eosinofílico como el hallazgo neuro-histopatológico más comúnmente reportado ²².

En el contexto medicolegal, una autopsia de un caso de SUDEP debe documentarse con un adecuado abordaje de la escena: (posición del cadáver, presencia de testigos, antecedentes de convulsiones recientes, presencia de medicamentos anticonvulsivos u otros medicamentos, antecedentes médicos de epilepsia, etc.). Además, es recomendable el estudio detallado del cerebro y el corazón.

Abordaje genético

Cada vez, hay más evidencia que indica la existencia de variantes genéticas predisponentes que aumentan la susceptibilidad a desarrollar un evento arrítmico terminal durante o inmediatamente después de una crisis convulsiva.

Con los avances en la biología molecular se han identificado genes que codifican para canales

iónicos que se coexpresan en el corazón y en el cerebro, lo que podría indicar una susceptibilidad genética común a algunos tipos de arritmias, la epilepsia y SUDEP ^{17,25,26}.

Se ha descrito que portadores de variantes genéticas asociadas a disfunción autónoma como: KCNQ1, KCNQ2, KCNH2, KCNJ2, KCNA1 (canales de Potasio; SCN1A, SCN2A, SCN5A, SCN8A, SCN10A (canales de sodio); HCN1, HCN4 (canales catiónicos); CACNA1C; CACNA2D1 (Canal de calcio tipo L), RYR2, Receptor 2 de rianodina (canal de calcio intracelular), tienen un riesgo aumentado de presentar SUDEP ^{19, 27}.

Aún se necesita más investigación para dilucidar el papel de la predisposición genética en el riesgo de SUDEP. El principal problema en el análisis genético de los casos SUDEP (generalmente *postmortem*) es la disponibilidad de ADN de alta calidad para el análisis de NGS, así como los costos económicos que conlleva, sumado al hecho que se requiere más capacitación del personal médico para aumentar la conciencia sobre la importancia de la recolección de muestras de sangre adecuadas para análisis de ADN posteriores, de las víctimas de SUDEP, lo que permitirá a futuro caracterizar mejor el componente genético y su aplicación en la prevención y tratamiento.

DISCUSIÓN

Pese a que existe un consenso en que los hallazgos de autopsia en los casos de SUDEP son inespecíficos y difíciles de interpretar, también hay un consenso que se requiere incrementar la investigación para su mejor caracterización y comprensión. La inflamación cerebral es un hallazgo frecuente, aunque se desconoce con certeza su significado, sin embargo, algunos autores recomiendan documentarlo de manera más precisa para determinar su incidencia en la fisiopatología de la SUDEP ²².

En su mayoría los casos de SUDEP autopsiados presentaron edema pulmonar, el cual se ha descrito como hallazgo inespecífico, comúnmente encontrado en muertes por

Aún se necesita más investigación para dilucidar el papel de la predisposición genética en el riesgo de SUDEP. El principal problema en el análisis genético de los casos SUDEP (generalmente *postmortem*) es la escasa disponibilidad de ADN de alta calidad para el análisis de NGS, así como los costos económicos que conlleva.

diversas causas neurogénicas o cardiogénicas, incluida la SUDEP²³. Recientemente se valora como fundamental el papel de la apnea central postictal en la SUDEP ^{20,27}, producida por disfunción autonómica mediada por neurotransmisores en respuesta a la hipoxia que se produce durante la convulsión; la cual se está proponiendo incluso como un biomarcador para SUDEP ²⁷.

Uno de los hallazgos más importantes que se derivan del estudio de la SUDEP es la mejor comprensión de estrecha relación cerebro-corazón en la epilepsia.

En los cinco casos estudiados por nosotros se encontraron características similares a las descritas por otros autores ^{3,7,11,12}.

El diagnóstico de SUDEP aún representa un desafío ya que puede superponerse, con un paro cardíaco, debe considerarse, además, que en algunos casos un mecanismo arritmogénico podría explicar el deceso¹⁷.

En general se estima que un adecuado abordaje de la SUDEP desde el punto de vista médico legal pasa por un análisis exhaustivo de la escena, la información proporcionada por los familiares, los antecedentes personales y patológicos del fallecido, así como por un adecuado estudio del corazón y del cerebro para excluir causas competitivas de muerte y la realización de análisis toxicológicos y clínico laboratoriales complementarios, sin descartar los estudios genéticos.

Conclusiones

Pese que hay avances significativos en la comprensión de los mecanismos y factores de riesgo que contribuyen a la SUDEP, aún es necesario realizar más investigación.

Consentimiento informado

Se obtuvo la autorización de las autoridades institucionales para la revisión de expedientes, conservando el anonimato de los fallecidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Organización Panamericana de la Salud. Epilepsia [Internet]. Washington: OPS; sf [citado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/epilepsia>
- 2.-Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res.* 2004;60(1):1-16. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.05.004.
- 3.- Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 2):S7-12. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01519.x.
- 4.-Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2022];54(2):185-91. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/503831>
- 5.-Strangelo M, Esposito D. Muerte súbita inesperada en edad pediátrica en epilepsia: De la fisiopatología a la prevención. *Convulsión.* 2022;101:83-95.
- 6.-Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2022];15(10):1075-88. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(16\)30158-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(16)30158-2/fulltext)
- 7.- Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA.

- Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014; 55: 1479-85
- 8.- Mackenzie Bacon G. On the modes of death in epilepsy. *Lancet* [Internet]. 1868 [citado 14 junio 2022];91(2331):555-556. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)61743-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)61743-X).
- 9.- Güngör M, Acar Arslan E, Tezer Filik Fİ, Saygi S. SUDEP: The First Case Series in Turkey. *Noro Psikiyatr Ars* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2022];53(1):67-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353241/>
- 10.- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2012 [Citado 14 junio 2022];53(2):227–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x>
- 11.- Giussani G, Falcicchio G, La Neve A, Costagliola G, Striano P, Scarabello A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a critical view of the literature. *Epilepsia Open*. 2023;8(3):728-757. doi: 10.1002/epi4.12722.
- 12.-Elmali AD, Bebek N, Baykan B. Let's talk SUDEP. *Noro Psikiyatr Ars* [Internet]. 2019 [citado 14 junio 2022];56(4):292-301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927080/>
- 13.-Gonzales Pal S, Muerte súbita e inesperada en epilepsia. *Rev Hosp psiquiatr La Habana* [Internet]. 2022 [citado 14 junio 2023];19(2):1-9. Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/download/275/141>
- 14.-Sun X, Lv Y, Lin J. The mechanism of sudden unexpected death in epilepsy: a mini review. *Front Neurol* [internet]. 2023 [citado 14 junio 2022]; 14:1137182. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1137182/full>
- 15.-Castro Vargas LF. Muerte súbita e inesperada en la epilepsia. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2013 [citado 14 junio 2022];30(2):93-105. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152013000200011
- 16.-Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. The Epileptic heart: concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106946. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106946.
- 17.-Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: evidence, mechanisms, and clinical significance. *Epilepsia*. 2019;60(9):1753-67. doi: 10.1111/epi.16301.
- 18.-Costagliola G, Orsini A, Coll M, Brugada R, Parisi P, Striano P. The brain-heart interaction in epilepsy: implications for diagnosis, therapy, and SUDEP prevention. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2021 [citado 14 junio 2022];8(7):1557. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8283165/>
- 19.-Faingold CL, Feng HJ. A unified hypothesis of SUDEP: Seizure-induced respiratory depression induced by adenosine may lead to SUDEP but can be prevented by autoresuscitation and other restorative respiratory response mechanisms mediated by the action of serotonin on the periaqueductal gray. *Epilepsia*. 2023;64(4):779-96. doi: 10.1111/epi.17521.
- 20.-Yan F, Zhang F, Yan Y, Zhang L, Chen Y. Sudden unexpected death in epilepsy: Investigation of autopsy-based studies. *Front Neurol* [Internet]. 2023 [citado 14 junio 2023];14:1126652. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9978181/>

21.-Thom M, Michalak Z, Wright G, Dawson T, Hilton D, Joshi A, et al. Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2022];42(5):463-76. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/26300477>

22.-Middleton O, Atherton D, Bundock E, Donner E, Friedman D, Hesdorffer D, et al. National Association of Medical Examiners position paper: Recommendations for the investigation and certification of deaths in people with epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2022];59(3):530-543. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084455/>

23.-Zhang X, Zhang J, Wang J, Zou D, Li Z. Analysis of forensic autopsy cases associated with epilepsy: comparison between sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and not-SUDEP groups. *Front Neurol* [Internet]. 2022 [citado 14 junio 2023];13:1077624. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9780386/>.

24.-Chahal CAA, Salloum MN, Alahdab F, Gottwald JA, Tester DJ, Anwer LA, et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and

arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2022];9(1):e012264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988156/>

25.-Lehnart SE, Mongillo M, Bellinger A, Lindegger N, Chen BX, Hsueh W, et al. Leaky Ca²⁺ release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 2008 [citado 14 junio 2022];118(6):2230-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2381750/>

26.-Hartmann HA, Colom LV, Sutherland ML, Noebels JL. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci* [Internet]. 1999 [citado 14 junio 2022];2(7):593-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404176/>

27.-Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani S, Sainju RK, Friedman D, et al. Apnea central post-convulsiva como biomarcador para muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP). *Neurology* 2019 [citado 14 junio 2022];92(3):e171-e182. Disponible en: https://n.neurology.org/content/neurology/suppl/2019/09/01/WNL.0000000000006785.DC1/Vilella_e171.pdf