

Revisión de la literatura

Relación neurofisiológica entre epilepsia y apnea obstructiva del sueño: Una revisión de la literatura.

Neurophysiological relationship between epilepsy and obstructive sleep apnea: A literature review.

Lina Gabriela Piragauta-Barrera^{1,a}, Ana María Pérez-Jiménez^{1,a}.

1. Médica.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Lina Gabriela Piragauta Barrera
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-6496-0622>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: linagpiragauta07@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 03 de junio de 2024.
ACEPTADO: 29 de enero de 2026.

RESUMEN

Introducción: La epilepsia y la apnea obstructiva del sueño (AOS) son entidades de alta prevalencia mundial que comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la regulación del sueño, la excitabilidad cortical y el control respiratorio. La evidencia reciente sugiere una posible relación bidireccional entre ambas patologías, con implicaciones clínicas relevantes en el control de las crisis, la arquitectura del sueño y el pronóstico neurológico. **Objetivo:** Analizar los mecanismos fisiopatológicos implicados en su interacción, así como el impacto terapéutico y epidemiológico de su coexistencia. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa mediante búsqueda en PubMed utilizando los términos MeSH "epilepsy", "obstructive sleep apnea" y "physiopathology", combinados con el operador AND. Se incluyeron estudios publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2023 en inglés y español. De 92 artículos identificados, 28 cumplieron los criterios de inclusión (revisiones sistemáticas, reportes de caso y estudios originales). Se excluyeron estudios en población pediátrica, modelos animales y pacientes con condiciones quirúrgicas o respiratorias distintas a la AOS. **Resultados:** La literatura evidencia una prevalencia elevada de AOS en pacientes con epilepsia, con estimaciones cercanas al 33% en casos leves a graves. Los mecanismos compartidos incluyen hipoxia intermitente, fragmentación del sueño, privación del sueño REM, estrés oxidativo, neuroinflamación y aumento de la excitabilidad cortical; factores que pueden reducir el umbral convulsivo. A su vez, las crisis epilépticas pueden alterar el control neuromuscular de la vía aérea superior. Determinados tratamientos para epilepsia refractaria, como la estimulación del nervio vago (ENV) y algunos fármacos anticrisis (FAC), podrían contribuir a la aparición o exacerbación de la AOS. Por el contrario, la terapia con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) se asocia con mejoría en el control de crisis en pacientes con ambas condiciones. **Conclusiones:** La evidencia disponible respalda la existencia de una interacción potencialmente bidireccional entre epilepsia y AOS, sustentada en mecanismos fisiopatológicos compartidos que involucran alteraciones del sueño, hipoxemia intermitente y disfunción neuroinflamatoria. La identificación y tratamiento oportuno de la AOS en pacientes con epilepsia podría mejorar el control de las crisis y el pronóstico neurológico. Se requieren estudios prospectivos que permitan establecer con mayor precisión esta relación, especialmente en poblaciones latinoamericanas.

Palabras clave: Epilepsia, apnea obstructiva del sueño, convulsión, tratamiento, fisiopatología, comorbilidad, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy and obstructive sleep apnea (OSA) are highly prevalent global entities that share pathophysiological mechanisms related to sleep regulation, cortical excitability, and respiratory control. Recent evidence suggests a possible bidirectional relationship between both conditions, with relevant clinical implications for seizure control, sleep architecture, and neurological prognosis. **Objective:** To analyze the pathophysiological mechanisms involved in their interaction, as well as the therapeutic and epidemiological impact of their coexistence. **Methods:** A narrative review was conducted by searching PubMed using the MeSH terms "epilepsy", "obstructive sleep apnea", and "physiopathology", combined with the AND operator. Studies published between January 2010 and December 2023 in English and Spanish were included. Out of 92 identified articles, 28 met the inclusion criteria (systematic reviews, case reports, and original studies). Studies in pediatric populations, animal models, and patients with surgical or respiratory conditions other than OSA were excluded. **Results:** The literature evidences a high prevalence of OSA in patients with epilepsy, with estimates close to 33% in mild to severe cases. Shared mechanisms include intermittent hypoxia, sleep fragmentation, REM sleep deprivation, oxidative stress, neuroinflammation, and increased cortical excitability; factors that can lower the seizure threshold. In turn, epileptic seizures can alter the neuromuscular control of the upper airway. Certain treatments for refractory epilepsy, such as vagus nerve stimulation (VNS) and some anti-seizure medications (ASMs), could contribute to the onset or exacerbation of OSA. Conversely, continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is associated with improvement in seizure control in patients with both conditions. **Conclusions:** The available evidence supports the existence of a potentially bidirectional interaction between epilepsy and OSA, sustained by shared pathophysiological mechanisms involving sleep alterations, intermittent hypoxemia, and neuroinflammatory dysfunction. Timely identification and treatment of OSA in patients with epilepsy could improve seizure control and neurological prognosis. Prospective studies are required to establish this relationship with greater precision, especially in Latin American populations.

Key words: Epilepsy, obstructive sleep apnea, seizure, treatment, pathophysiology, comorbidity, prevalence.

Piragauta-Barrera LG, Pérez-Jiménez AM. Relación neurofisiológica entre epilepsia y apnea obstructiva del sueño: Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(2):49-58.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por crisis recurrentes no provocadas que generan repercusiones biológicas, cognitivas, psicológicas y sociales significativas.¹ Su diagnóstico se establece según los criterios de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), los cuales incluyen:²

- Dos o más crisis no provocadas separadas por más de 24 horas.
- Una crisis con un riesgo de recurrencia superior al 60% en los siguientes 10 años.
- El diagnóstico previo de un síndrome epiléptico específico.

Presenta una distribución bimodal con mayor incidencia durante la infancia y la población adulta mayor. Su etiología es heterogénea y varía según el grupo etario, incluye alteraciones genéticas, lesiones estructurales y disfunción de neurotransmisores.³ A nivel mundial, la prevalencia a lo largo de la vida se estima en 7.60 por 1000 habitantes, siendo mayor en países de ingresos bajos y medianos (8,75 por 1000; IC 95%: 7,23-10,59), probablemente en relación con factores socioeconómicos y limitaciones en el acceso a la atención en salud.⁴ En Colombia, la mayor carga de atención se concentra en la población joven, aunque persiste la escasez de datos regionales actualizados, particularmente en ciudades como Santiago de Cali.⁵

Otro factor relevante está relacionado con el sueño, el cual se define como un proceso fisiológico esencial para el mantenimiento de la salud integral, la consolidación de la memoria y el aprendizaje. Diversos estudios han evidenciado que las alteraciones del sueño son frecuentes en personas con epilepsia y pueden influir negativamente en el control de las crisis. Entre los mecanismos propuestos se incluyen la hipoxemia, la fragmentación del sueño, la privación del sueño y los procesos neuroinflamatorios, los cuales favorecen el aumento de la excitabilidad cortical y la epileptogénesis.⁶⁻¹¹

Dentro de los trastornos del sueño, la apnea obstructiva del sueño (AOS) es una de las condiciones más prevalentes, afectando entre el 2% y el 4% de la población adulta. Se caracteriza por el colapso repetitivo de las vías aéreas superiores durante el sueño, generando hipoxemia, hipercapnia, cambios en la presión intratorácica, fragmentación del sueño y aumento de la actividad simpática.⁷ Clínicamente, se asocia con ronquido intenso, somnolencia diurna y al menos cinco eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño. Su prevalencia aumenta con la edad, el sexo masculino y la obesidad.⁹

La coexistencia de epilepsia y AOS ha sido ampliamente descrita y sugiere una posible relación bidireccional. Las crisis epilépticas pueden alterar el control neuromuscular de la vía aérea superior,

favoreciendo eventos respiratorios obstructivos o centrales.^{12,13} A su vez, la hipoxemia intermitente y la privación del sueño propias de la AOS se han asociado con una mayor excitabilidad cortical y un peor control de las crisis. Sin embargo, la evidencia actual aún no permite establecer con certeza una relación causal directa.⁴⁻¹⁸

En este contexto, el objetivo de la presente revisión es analizar los mecanismos neurofisiológicos y fisiopatológicos implicados en la interacción entre la epilepsia y la AOS, así como el impacto potencial de esta relación en el curso clínico y el abordaje terapéutico de ambas entidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline a través de PubMed utilizando términos MeSH como: “*epilepsy*”, “*obstructive sleep apnea*” y “*physiopathology*”, empleando el conector booleano AND. Se limitó la búsqueda a estudios publicados desde el primero de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2023 en idioma inglés y español. Se encontraron 92 artículos, de los cuales 28 fueron incluidos (10 revisiones de la literatura, seis reportes de caso, dos revisiones sistemáticas y 10 artículos originales). Se excluyeron estudios realizados en animales, pacientes menores de 18 años, pacientes con antecedentes quirúrgicos (en cráneo y/o cuello) que comprometieran la respiración, estudios realizados en pacientes con trastornos respiratorios diferentes a la apnea obstructiva del sueño, pacientes en curso de gestación o lactancia, y artículos duplicados en las bases de datos.

RESULTADOS

Fisiopatología de la epilepsia y la AOS

La epilepsia se caracteriza por una activación neuronal sincrónica anómala en una sección o en la totalidad del encéfalo, causada por alteraciones estructurales, infecciosas o metabólicas que perturban las redes corticales.⁴ El potencial de acción de la primera neurona, generado mediante un proceso de despolarización, se propaga a lo largo del axón y desencadena la transmisión sináptica, permitiendo la comunicación interneuronal a través de la liberación de neurotransmisores que transforman la señal eléctrica en química y, finalmente, en un nuevo impulso eléctrico en la membrana postsináptica.¹⁹ Dichos neurotransmisores pueden ser excitadores, tales como el glutamato y el aspartato, mientras que el inhibidor principal del sistema nervioso central es el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las crisis epilépticas surgen cuando se rompe el equilibrio entre los procesos excitatorios e inhibitorios, estableciéndose un estado de hiperexcitabilidad en las neuronas epileptógenas, una alteración en los canales iónicos dependientes de voltaje o una perturbación en las concentraciones iónicas intra o extracelulares que favorecen la despolarización de la membrana

celular.²⁰⁻²⁷ Se ha descrito que múltiples epilepsias genéticas son causadas por mutaciones en genes codificadores de subunidades de canales iónicos o de receptores de membrana. En adultos sin predisposición genética a la epilepsia, entre las etiologías comunes para las convulsiones se encuentran la encefalitis/meningitis, los traumatismos craneoencefálicos, las lesiones vasculares y los tumores cerebrales.²⁸ En pacientes de edad avanzada, la epilepsia es generalmente el resultado de trastornos neurodegenerativos primarios, traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.¹⁹

Por otro lado, la AOS es un trastorno respiratorio crónico del sueño caracterizado por episodios de hipoxia intermitente (HI) que conducen a hipoxemia arterial, hipercapnia y fragmentación del sueño, aumentando el esfuerzo respiratorio y la actividad simpática, lo cual desencadena el colapso faríngeo durante los ciclos nocturnos. Los episodios de hipoxia alteran la estructura y función de la barrera hematoencefálica, afectando posteriormente la permeabilidad de la microvasculatura subyacente y compromiéndolo de manera paulatina la plasticidad sináptica. Esto deriva en deterioro cognitivo, dado que al alterar la homeostasis neuronal se modifica el microambiente cerebral.^{21,22}

Estudios realizados en modelos murinos demostraron cómo la HI y la fragmentación del sueño alteran diversas regiones cerebrales, provocando hipersomnolencia persistente y deterioro cognitivo.²³ De manera progresiva, el organismo responde mediante procesos de inflamación sistémica, disfunción endotelial, desregulación inmunitaria y estrés oxidativo a través de especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS).²⁴ Por lo anterior, la AOS constituye un factor potencial de injuria cerebral que puede originar o agravar trastornos neurológicos o neurodegenerativos preexistentes.²⁵ La edad es un elemento significativo en relación con el deterioro cognitivo en personas con AOS: a mayor edad, la noxa cerebral es superior o los mecanismos reparadores son menos eficaces en comparación con la población joven²⁶ (Figura 1).

Interacción fisiopatológica

Según una revisión retrospectiva acerca de los efectos de la apnea obstructiva sobre la epilepsia, evidenció que la prevalencia de AOS oscilaba entre el 7,75% y el 75,7%, con un alto nivel de heterogeneidad informado en 19 estudios previos. Un metaanálisis determinó que la prevalencia de AOS de leve a grave (índice de apnea-hipopnea [IAH] o de alteración respiratoria [RDI] > 5) en pacientes con epilepsia era del 33,4% (IC 95%: 20,8% a 46,1 %). Adicionalmente, los resultados arrojaron que el 74,9% (296 de 395) de los pacientes con epilepsia sometidos a una prueba de polisomnografía (PSG) durante toda la noche fueron diagnosticados con AOS. De esta manera, la AOS afecta a la epilepsia hasta el punto de agravarla.¹² En general, las personas con epilepsia pueden experimentar una mayor frecuencia de AOS que la población general. Así, esta patología es afectada y

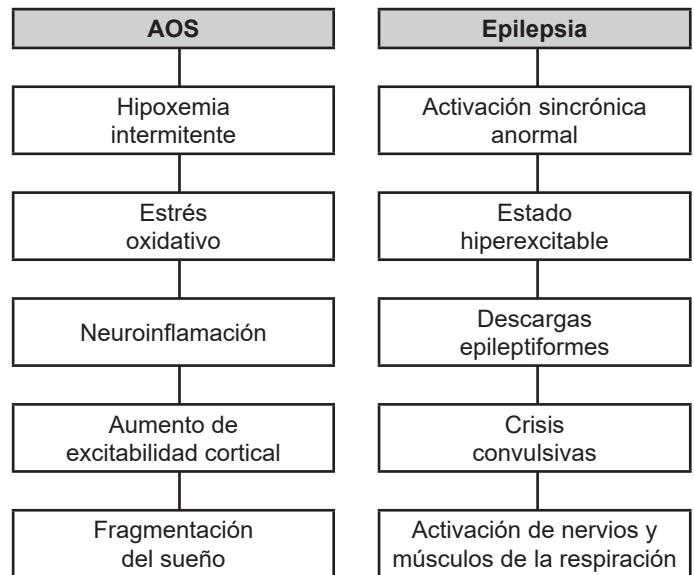


Figura 1. Secuencia fisiopatológica de AOS y epilepsia. Fuente: Elaboración propia creada con Canva.

exacerbada por descargas epileptiformes interictales frecuentes y por convulsiones que alteran el control de la vía aérea superior durante el sueño.¹² La comorbilidad entre AOS y epilepsia se ha estudiado durante décadas, documentando una alta incidencia de esta asociación.¹⁶ Se conoce que la epilepsia ejerce una influencia selectiva y específica sobre el sueño y la respiración,²⁹ debido a que las crisis convulsivas pueden afectar potencialmente la activación de los nervios que inervan la musculatura de las vías respiratorias.³⁰

Se ha propuesto que la hipoxemia y la privación del sueño exacerbaban la epilepsia; concretamente, mediante la teoría de la hipoxemia propuesta por Goyal M. *et al.*, se postula que esto podría deberse a los diversos grados de hipoxemia que se producen de forma intermitente durante los episodios de apnea/hipopnea.¹⁶ Existen diferentes áreas cerebrales con mayor susceptibilidad al daño hipóxico; en este sentido, se ha descubierto que la neocorteza (responsable de la actividad desincronizada) es relativamente más susceptible.³¹ En la AOS se observan episodios de hipoxemia intermitente más que prolongada, con una duración de entre 10 y 40 segundos. De esta manera, se ha demostrado que la hipoxia intermitente produce estrés oxidativo promoviendo la apoptosis en el hipocampo.³²

En el cerebro maduro, la hipoxemia puede desencadenar crisis convulsivas. Una revisión de 44 estudios (publicados entre 1954 y 2013) indicó que la lesión cerebral hipóxica puede provocar epilepsia incluso en etapas tardías de la vida.³³ Se ha informado que los episodios anóxicos agudos que requieren reanimación

pueden inducir epilepsia debido al daño hipóxico/anóxico de las estructuras neurales.³⁴ La hipoxemia en la AOS puede causar estrés oxidativo que, a su vez, activa vías inflamatorias e incrementa la producción de interleucina-6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral (TNF), favoreciendo la aparición de crisis.³⁵

Por otro lado, el principal mecanismo fisiopatológico responsable de la comorbilidad entre la AOS y la epilepsia podría atribuirse a la privación del sueño, derivada de períodos intermitentes y variables de despertares (arousals) que ocurren durante los episodios apnéicos; así, varios estudios han informado un aumento en la frecuencia de las crisis tras la privación del sueño.³⁶ Dentro de los mecanismos reguladores del sueño se encuentra la fase de movimientos oculares rápidos (REM), la cual se considera protectora contra la epilepsia. La desincronización del electroencefalograma (EEG) y la privación del sueño REM (REMS) conducen potencialmente a la epileptogénesis.³⁷ En este sentido, se ha demostrado que los eventos apnéicos ocurren con mayor frecuencia durante la fase REM, acompañados de una reducción del tono muscular de la vía aérea superior.³⁹ Un metaanálisis de 14 estudios evaluó el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sobre la arquitectura del sueño; 11 de estos estudios observaron un incremento relativo del 57% —estadísticamente significativo— en la cantidad de sueño REM durante la noche de titulación, en comparación con el estudio de sueño basal.⁴⁰ Algunos autores también han relacionado la privación y la fragmentación del sueño con el incremento en la incidencia de pacientes con AOS.³⁸

Implicaciones del sueño y el tratamiento conjunto

La epilepsia y el sueño mantienen una relación bidireccional compleja. Diversos síndromes epilépticos se manifiestan predominantemente durante el sueño NREM,^{41,42} fenómeno asociado a variaciones en neurotransmisores, desregulación iónica intra y extracelular, modificaciones en la actividad oscilatoria cerebral y alteraciones en los circuitos de retroalimentación del sueño.⁴³ La privación de sueño actúa como desencadenante de descargas epileptogénicas,⁴⁴ evidenciadas como descargas epileptiformes interictales en el electroencefalograma, las cuales pueden verse exacerbadas por la terapia anticonvulsivante, contribuyendo a la alteración de la arquitectura del sueño.⁴⁵ En consecuencia, los pacientes con epilepsia presentan con frecuencia insomnio de conciliación, despertares nocturnos recurrentes, mala calidad del sueño y somnolencia diurna excesiva, con un impacto significativo en su calidad de vida.⁴⁵

Durante las crisis, la descarga excesiva de neuroquímicos induce una reorganización neuronal con compromiso funcional.⁴⁶ El sueño NREM se asocia con una disminución del umbral convulsivo debido a la sincronización cortical difusa característica de esta fase, la cual favorece las anomalías epileptiformes.⁴⁷ La

hipersincronización neuronal incrementa la hiperexcitabilidad cortical y facilita la transformación de las oscilaciones talamo-corticales en ondas puntiagudas, rasgo distintivo de la actividad epileptiforme. Asimismo, la restricción de sueño o la reducción de la fase NREM pueden modificar el umbral convulsivo.¹² Estas descargas fragmentan la arquitectura del sueño y alteran sus circuitos reguladores, afectando los procesos de aprendizaje y la función cognitiva.⁴⁸ De forma adicional, la apnea obstructiva del sueño (AOS) contribuye a la fragmentación del sueño y a la somnolencia diurna por el colapso recurrente de la vía aérea superior, exacerbando los eventos convulsivos mediante hipoxia intermitente, alteración de la arquitectura del sueño e incremento de la excitabilidad neuronal.⁴⁹

Entre las estrategias terapéuticas, la estimulación del nervio vago (ENV) se ha consolidado como un tratamiento adyuvante en la epilepsia refractaria.⁵⁰ Esta intervención consiste en la estimulación de fibras aferentes vagales mediante dispositivos implantables,⁵¹ lo que incrementa la liberación de GABA y puede reducir hasta en un 50% la frecuencia de las crisis en adultos.⁵² No obstante, se han descrito efectos adversos como disfunción de cuerdas vocales, espasmo laríngeo, tos, disnea, náuseas y vómitos, así como compromiso de la vía aérea superior con disminución del flujo aéreo y de la saturación de oxígeno.⁵³ Además, se ha observado un incremento del índice de apnea-hipopnea (IAH) en usuarios de estos dispositivos, lo que sugiere que la ENV podría inducir o agravar la AOS.⁵⁴

Los fármacos antiepilépticos (FAE) también pueden influir en la AOS. Algunos como el ácido valproico, la pregabalina y el perampanel, y en menor medida la gabapentina y la vigabatrina, se asocian con ganancia ponderal, lo que podría aumentar el riesgo o la severidad de la AOS. La politerapia en la epilepsia farmacorresistente se ha relacionado con un mayor riesgo de obesidad frente a la monoterapia.¹⁶ Asimismo, las benzodiacepinas como el clobazam y el clonazepam, empleadas con frecuencia en epilepsia resistente,¹⁵ reducen el tono muscular de la vía aérea superior y la respuesta ventilatoria a la hipoxia, asociándose con un incremento modesto y una prolongación de los eventos apnéicos.^{55,56}

Finalmente, la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) constituye una intervención eficaz para el control de crisis en pacientes con epilepsia asociada a AOS.⁵⁷ Dado que la privación de sueño, la hipoxemia y la disminución del flujo sanguíneo cerebral contribuyen al empeoramiento de las crisis,⁵⁸ su corrección resulta fundamental. Estudios poblacionales europeos han reportado una mayor incidencia de AOS en pacientes con epilepsia en comparación con controles (10,2% frente a 4%).⁵⁹ El CPAP, al mantener una presión positiva constante en la vía aérea superior, incrementa la capacidad residual funcional, recluta alvéolos colapsados y mejora la oxigenación, reduciendo la hipoxia, la fragmentación del sueño y los despertares.⁶⁰ Además, su uso se

asocia con una mejoría del patrón respiratorio, la oxigenación, la memoria y la somnolencia, impactando favorablemente en el pronóstico neurológico.⁶¹

DISCUSIÓN

¿Existe una verdadera relación bidireccional entre epilepsia y AOS?

La comorbilidad entre la epilepsia y la apnea obstructiva del sueño (AOS) ha adquirido un creciente interés debido a su posible relación bidireccional y su impacto en el pronóstico clínico. En la revisión “Comorbilidades de epilepsia: conceptos actuales y perspectivas del futuro”,⁶² se señala que aproximadamente el 50% de los adultos con epilepsia activa presentan al menos un trastorno médico concomitante, con prevalencias hasta ocho veces mayores que en la población general. Estas comorbilidades influyen de manera directa en la calidad de vida y en el control de las crisis, y se atribuyen a interacciones complejas entre la predisposición genética, las alteraciones estructurales cerebrales y los factores ambientales que sustentan la bidireccionalidad en diversas patologías.⁶² No obstante, dicha revisión no incluye explícitamente a la AOS dentro de estas entidades. En contraste, otros estudios plantean una posible relación bidireccional entre la epilepsia y la AOS. Se ha observado que los pacientes con epilepsia y AOS pueden presentar una menor gravedad en los síntomas respiratorios en comparación con aquellos que padecen AOS sin epilepsia, lo que podría explicarse por modificaciones en el estilo de vida, una mejor higiene del sueño y un menor consumo de alcohol y tabaco. Estos factores podrían contribuir simultáneamente a un mejor control tanto de la AOS como de las crisis epilépticas.¹²

La hipoxemia ha sido propuesta como uno de los principales mecanismos que explicarían la interacción entre la epilepsia y la AOS; sin embargo, la evidencia disponible es contradictoria. En ambas condiciones, las desaturaciones suelen ser transitorias y de escasa gravedad, dado que los episodios de apnea finalizan espontáneamente o mediante microdespertares breves (*arousals*).⁶³ Asimismo, la hipercapnia concomitante podría ejercer un efecto modulador potencialmente protector al disminuir la hiperexcitabilidad neuronal.⁶⁴ Aunque la hipoxemia puede exacerbar crisis preexistentes, variables como su magnitud, duración y la presencia simultánea de hipercapnia en la AOS relativizan su papel como mecanismo central en esta comorbilidad.⁶⁵ Otros procesos fisiológicos propuestos incluyen la privación del sueño, en particular del sueño REM, la cual podría modificar la excitabilidad cortical y la regulación de las redes neuronales implicadas en el control respiratorio. No obstante, la evidencia actual es insuficiente para establecer con claridad su relevancia fisiopatológica, por lo que se requieren estudios adicionales que definan su contribución en la interacción entre ambas entidades.¹⁶ En este contexto, la disfunción respiratoria asociada a las crisis nocturnas adquiere

una especial relevancia clínica. Se ha propuesto que la alteración transitoria del control ventilatorio durante y después de las crisis —específicamente durante el sueño NREM— podría contribuir a episodios de depresión respiratoria central y a la obstrucción de la vía aérea superior. Cabe resaltar que la muerte súbita inesperada en la epilepsia (por sus siglas en inglés *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) es la principal causa de mortalidad en la epilepsia refractaria.⁶⁶⁻⁷⁸ Diversos estudios han descrito que los eventos fatales suelen ocurrir durante la noche, con un predominio de la posición en prono, y se asocian con disfunción respiratoria periictal y alteraciones en los centros del tronco encefálico implicados en el control autonómico. De esta manera, la coexistencia de trastornos respiratorios del sueño como la AOS podría actuar como un factor potenciador del riesgo, sumando episodios de hipoxia intermitente, fragmentación del sueño y labilidad autonómica. No obstante, la evidencia disponible aún no permite establecer una relación causal directa entre la AOS y el SUDEP, por lo que se requieren investigaciones que evalúen si el tratamiento oportuno de la AOS modifica el riesgo de eventos fatales en pacientes con epilepsia.⁸⁰⁻⁸⁷

En la actualidad, se postula que la interacción entre las redes neuronales respiratorias, las variaciones en la excitabilidad cortical y los procesos inflamatorios compartidos podría sustentar el vínculo fisiopatológico entre la epilepsia y la AOS, lo que justifica su evaluación en estudios futuros orientados a esclarecer los determinantes biológicos, neurofisiológicos y genéticos implicados en su posible bidireccionalidad.¹⁶ De esta forma, los fármacos antiepilépticos podrían ejercer un efecto indirecto favorable sobre ambas entidades gracias a su acción moduladora de la excitabilidad neuronal y su potencial influencia en la estabilización del sueño. Se ha descrito que los pacientes en tratamiento con más de dos anticonvulsivantes presentan una mejor proporción de sueño en comparación con aquellos que reciben menos de dos fármacos, según la medición del índice de despertares o de *arousal* (IA).¹² No obstante, la evidencia sigue siendo limitada y se requieren investigaciones adicionales que definan con mayor precisión su impacto en los trastornos respiratorios crónicos del sueño¹² (Figura 2).

Estimación según edad y sexo

En términos epidemiológicos, la epilepsia afecta a ambos sexos y a todos los grupos etarios, con una mayor incidencia en hombres y un pico en adultos mayores, asociado principalmente con enfermedad cerebrovascular, patología neurodegenerativa y tumores.⁴ Su carga es significativamente mayor en países de ingresos bajos y medianos frente a los de ingresos altos (139,0 frente a 48,9 por 100 000 habitantes), lo que refleja la influencia de determinantes socioeconómicos, infecciosos y perinatales.⁶⁶ En Colombia, factores como el traumatismo craneoencefálico y el accidente cerebrovascular podrían explicar la mayor frecuencia

en hombres, aunque la heterogeneidad metodológica regional limita la realización de comparaciones robustas.⁶⁶

Por su parte, la AOS presenta una elevada prevalencia en adultos mayores (30%-80%), con un claro predominio masculino (17% frente al 9% en mujeres de 50 a 70 años). El riesgo se incrementa en mujeres posmenopáusicas con obesidad y ante la presencia de comorbilidades cardiovasculares o epilepsia refractaria.¹⁰ La coincidencia en la distribución por edad y sexo de ambas entidades configura un marco epidemiológico que favorece su coexistencia clínica y refuerza la necesidad de implementar un abordaje integrado en poblaciones de riesgo.

Desarrollo de AOS en tratamiento con ENV en la epilepsia refractaria

La estimulación del nervio vago (ENV) es una terapia adyuvante consolidada en la epilepsia refractaria por su efecto neuromodulador y antiinflamatorio mediante la implantación de un dispositivo cervical.⁶⁸⁻⁷¹ No obstante, además de efectos adversos frecuentes como: ronquera, tos, disnea o bradicardia intraoperatoria,^{72,73} se han descrito alteraciones respiratorias asociadas directamente con la estimulación vagal.

Estudios clínicos han documentado trastornos respiratorios del sueño secundarios a la activación del dispositivo, incluyendo la reducción del flujo aéreo, episodios de apnea obstructiva del sueño (AOS), hipopneas y estridor inspiratorio.⁷⁴ De manera relevante, estas alteraciones no se observan cuando el dispositivo se encuentra inactivo, lo que sugiere un efecto causal directo de la estimulación sobre la vía aérea superior.⁷⁴ Asimismo, se han reportado disfunción laríngea, laringoespasma intermitente, obstrucción glótica y alteraciones en la aducción de las cuerdas vocales, mecanismos que podrían favorecer el colapso de la vía aérea durante el sueño.⁷⁵ La fragmentación del sueño inducida por la ENV también podría comprometer el control de las crisis.⁵⁰ En conjunto, los hallazgos sugieren una interacción bidireccional compleja entre epilepsia y AOS, mediada por mecanismos respiratorios, inflamatorios y neurofisiológicos compartidos; sin embargo, la demostración de una relación causal requiere de estudios que evalúen el impacto del tratamiento de la AOS sobre el control de las crisis y la reducción del riesgo de complicaciones asociadas, incluyendo el SUDEP.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible demuestra que la epilepsia y la AOS presentan una elevada prevalencia a nivel mundial, con un mayor predominio en adultos mayores y en el sexo masculino, así como una mayor incidencia en países de ingresos bajos y medianos, probablemente relacionada con determinantes socioeconómicos y barreras en el acceso a los servicios de salud. Más allá de su

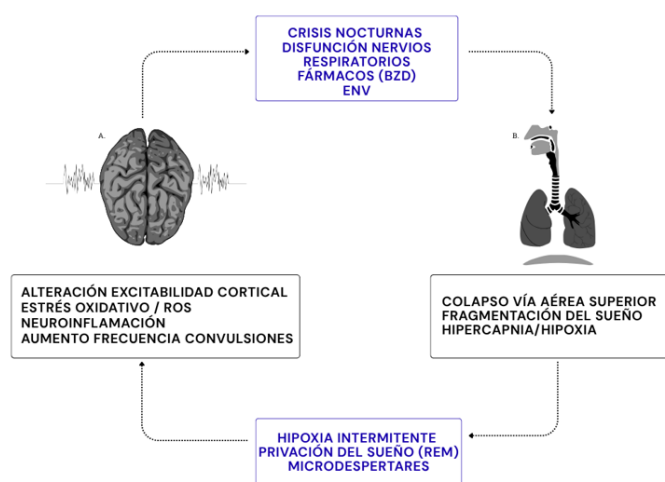


Figura 2. Relación bidireccional de los mecanismos fisiopatológicos entre la epilepsia (A) y la apnea obstructiva del sueño (B). Representa un círculo fisiopatológico de retroalimentación en el cual la epilepsia puede favorecer el desarrollo o la exacerbación de la AOS (a través de crisis nocturnas, efectos farmacológicos o la estimulación del nervio vago [ENV]), mientras que la AOS puede incrementar la frecuencia y severidad de las crisis mediante hipoxia intermitente, inflamación y alteraciones en la arquitectura del sueño”. Fuente: Elaboración propia creada con Canva.

coexistencia epidemiológica, los hallazgos revisados respaldan una posible relación bidireccional entre ambas entidades, sustentada en mecanismos fisiopatológicos compartidos que incluyen la privación del sueño —en especial del sueño REM—, la hipoxemia intermitente, los procesos neuroinflamatorios, las alteraciones en la excitabilidad cortical y la disfunción en las redes de control respiratorio. Estos elementos deben considerarse de manera sistemática en la evaluación clínica de los pacientes con cualquiera de los dos trastornos, dado su potencial impacto en el control de las crisis, la arquitectura del sueño y el pronóstico neurológico global.

Asimismo, determinadas estrategias terapéuticas empleadas en la epilepsia refractaria, como la estimulación del nervio vago y algunos fármacos antiepilépticos, pueden ejercer efectos respiratorios adversos a largo plazo, favoreciendo la aparición o la exacerbación de la AOS. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de un abordaje integral e interdisciplinario. No obstante, persisten vacíos relevantes en la comprensión de esta interacción compleja, particularmente en relación con los mecanismos neurofisiológicos implicados y el impacto de los tratamientos. Se requieren idealmente estudios prospectivos que permitan delimitar con mayor precisión esta relación bidireccional y su repercusión clínica.

Finalmente, dado que la mayoría de la evidencia proviene de

poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas, y considerando la limitada disponibilidad de registros epidemiológicos en América Latina, es fundamental promover investigaciones con enfoque nacional y regional que caractericen el comportamiento y la interacción entre la epilepsia y la AOS en el contexto latinoamericano, contribuyendo así a una comprensión más contextualizada y aplicable a nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la profesora Magda Carolina Díaz Vesga, Académico Postdoctoral de la Universidad de Chile, por su orientación y su valioso apoyo durante la elaboración de este artículo.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IGA)

Las autoras declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, *et al.* Crisis epilépticas y epilepsia: definiciones propuestas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4):470-472 .
2. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, *et al.* Una propuesta de clasificación internacional de las crisis epilépticas . *Epilepsia*. 1964; 5:297-306 .
3. Liu S., Yu W., Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 12-2016, 1425-1434
4. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2020 [citado el 17 de marzo de 2024];5 4(2):185-91. Disponible en: <https://karger.com/ned/article/54/2/185/226881/The-Epidemiology-of-Epilepsy>
5. Barrera SMR. Adultos jóvenes: más afectados por la epilepsia en el país [Internet]. *CONSULTORSALUD*. 2023 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://consultorsalud.com/adultos-jovenes-mas-afectados-epilepsia-pais/>
6. Bonilla-Jaime, H.; Zeleke, H.; Rojas, A.; Espinosa-Garcia, C. Sleep Disruption Worsens Seizures: Neuroinflammation as a Potential Mechanistic Link. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:12531. DOI: 10.3390/ijms222212531
7. Epstein LJ, Kristo D, Paseo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP *et al.* Guía clínica para la evaluación, manejo y cuidados a largo plazo de la apnea obstructiva del sueño en adultos. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3):263-276.
8. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015; 7(5):920-9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52
9. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, Yue H, Yin Q. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1):218. DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3
10. Hidalgo P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) 2017; 65(Supl):S17-20 DOI: 10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565
11. Harnod T, Wang Y-C, Lin C-L, Tseng C-H. High risk of developing subsequent epilepsy in patients with sleep-disordered breathing. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0173491. DOI: 10.1371/journal.pone.0173491
12. Jo H, Choi S, Kim D, Joo E. Effects of obstructive sleep apnea on epilepsy, and Continuous Positive Airway Pressure as a treatment option. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [citado el 18 de marzo de 2024]; 11(7):2063. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/2063>
13. St-John WM, Rudkin AH, Homes GL, Leiter JC. Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during fictive seizures in an in situ anesthetized rat preparation. *Epilepsy Res*. 2006; 70(2-3):218-28. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2006.05.005.
14. Kumar J, Solaiman A, Mahakkanukrauh P, Mohamed R, Das S. Sleep Related Epilepsy and Pharmacotherapy: An Insight. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1088. DOI: 10.3389/fphar.2018.01088.
15. Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2016; 18(4):18. DOI: 10.1007/s11940-016-0401-x
16. Goyal M, Mishra P, Jaseja H. Obstructive sleep apnea and epilepsy: understanding the pathophysiology of the comorbidity. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2023; 15(4):105.
17. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328(17):1230-5. DOI: 10.1056/NEJM199304293281704
18. Gellhorn E, Ballin HM. Further investigations on effect of anoxia on convulsions. *Am J Physiol*. 1950; 162(3):503-6. DOI: 10.1152/ajplegacy.1950.162.3.503
19. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020; 40(6):617-623. DOI: 10.1055/s-0040-1718719.
20. Carvalho-Monteiro G, López-Zuazo Aroca I, Povedano-Margarit B, Sánchez-Herán I. *Epilepsia. Medicine*. 2019; 12(72):4222-4231, DOI: 10.1016/j.med.2019.02.003.
21. Gildeh N, Drakatos P, Higgins S, Rosenzweig I, Kent BD. Emerging co-morbidities of obstructive sleep apnea: cognition, kidney disease, and cancer. *J Thorac Dis*. 2016; 8(9):E901-E917. DOI: 10.21037/jtd.2016.09.23
22. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Obstructive sleep apnea

- and age: a double insult to brain function? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(3):413-9. DOI: 10.1164/rccm.200912-
23. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015; 20:27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
24. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev.* 2014; 18(1):35-48. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.12.003
25. Rosenzweig I, Kempton MJ, Crum WR, Glasser M, Milosevic M, Beniczky S, Corfield DR, Williams SC, Morrell MJ. Hippocampal hypertrophy and sleep apnea: a role for the ischemic preconditioning? *PLoS One.* 2013; 8(12):e83173. DOI: 10.1371/journal.pone.0083173
26. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, Bozzali M, Fasano F, Giulietti G, Djonlagic I, Malhotra A, Marciani MG, Guttmann CR. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage.* 2011 Jan 15;54(2):787-93. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.065. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888921; PMCID: PMC4169712.
27. Russo ME. The pathophysiology of epilepsy. *Cornell Vet.* 1981; 71(2):221-47.
28. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000; 100(4):201-13.
29. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain.* 2008; 131(Pt 12):3239-45. DOI: 10.1093/brain/awn277
30. Schwartz K, Lastra AC, Balabanov AJ. Obstructive and central sleep apnoea in a patient with medically intractable epilepsy. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(9):e245564. DOI: 10.1136/bcr-2021-245564
31. Smith ML, Auer RN, Siesjö BK. The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2-10 min of forebrain ischemia. *Acta Neuropathol.* 1984; 64(4):319-32. DOI: 10.1007/BF00690397
32. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci.* 2001; 21(7):2442-50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-07-02442.2001
33. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(1):6-14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.10.001
34. Madison D, Niedermeyer E. Epileptic seizures resulting from acute cerebral anoxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1970; 33(3):381-6. DOI: 10.1136/jnnp.33.3.381
35. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM. Cytokines and epilepsy. *Seizure.* 2011; 20(3):249-56. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.005
36. Gunderson CH, Dunne PB, Feyer TL. Sleep deprivation seizures. *Neurology.* 1973; 23(7):678-86. DOI: 10.1212/wnl.23.7.678
37. Jaseja H. Endogenous anti-epileptogenic purpose of REM sleep in man: corroborative clinical neurophysiological evidence. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120(4):840. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.01.007
38. Nishimura Y, Saito Y, Kondo N, Matsuda E, Fujiyama M, Morizane R, Maegaki Y. Ictal central apnea and bradycardia in temporal lobe epilepsy complicated by obstructive sleep apnea syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015; 4:41-4. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.05.001
39. Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int.* 2011; 3(3):e15. DOI: 10.4081/ni.2011.e15.
40. Nigam G, Camacho M, Riaz M. Rapid Eye Movement (REM) rebound on initial exposure to CPAP therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Science Practice.* 2017; 1(13). DOI:10.1186/s41606-017-0014-7
41. Ferini-Strambi L, Lombardi GE, Marelli S, Galbiati A. Neurological Deficits in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19(4):16. DOI: 10.1007/s11940-017-0451-8
42. Pizarro D, Ilyas A, Chaitanya G, Toth E, Irannejad A, Romeo A, Riley KO, Iasemidis L, Pati S. Spectral organization of focal seizures within the thalamotemporal network. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(9):1836-1848. DOI: 10.1002/acn3.50880
43. Roliz AH, Kothare S. The Relationship Between Sleep, Epilepsy, and Development: a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023; 23(9):469-477. DOI: 10.1007/s11910-023-01284-0
44. Krishnan GP, Filatov G, Shilnikov A, Bazhenov M. Electrogenic properties of the Na⁺/K⁺ ATPase control transitions between normal and pathological brain states. *J Neurophysiol.* 2015; 113(9):3356-74. DOI: 10.1152/jn.00460.2014
45. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Comorbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics.* 2021; 18(1):170-180. DOI: 10.1007/s13311-021-01021-w
46. Halász P, Bódizs R, Ujma PP, Fabó D, Szűcs A. Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions - A conceptual review on the neurophysiology background. *Epilepsy Res.* 2019; 150:95-105. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2018.11.008
47. Terlau J, Yang JW, Khastkhodaei Z, Seidenbecher T, Luhmann HJ, Pape HC, Lüttjohann A. Spike-wave discharges in absence epilepsy: segregation of electrographic components reveals distinct pathways of seizure activity. *J Physiol.* 2020; 598(12):2397-2414. DOI: 10.1113/JP279483
48. Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, Heidebreder A, Willeit P, Högl B. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8,196 individuals. *Sleep Med Rev.* 2021; 57:101466. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101466
49. Sivathamboo S, Perucca P, Velakoulis D, Jones NC, Goldin J, Kwan P, O'Brien TJ. Sleep-disordered breathing in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Sleep.* 2018; 41(4). DOI: 10.1093/sleep/zsy015
50. Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7(4):401-7. DOI: 10.5664/JCSM.1204
51. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by

- intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*. 1990; 31(Suppl 2):S40-3. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x
52. Ghanem T, Early SV. Vagal nerve stimulator implantation: an otolaryngologist's perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135(1):46-51. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.02.037
53. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2003; 44(7):930-5. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.56202.x
54. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2):228-37. DOI: 10.1016/j.nurt.2009.01.010
55. Hanly P, Powles P. Hypnotics should never be used in patients with sleep apnea. *J Psychosom Res*. 1993; 37(Suppl 1):59-65.
56. Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosise G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(2 Pt 1):450-4. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842205
57. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503. PMID: 10660394.
58. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105(6):1852-7. DOI: 10.1152/jappphysiol.90900.2008
59. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):836-40. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.55702.x
60. Gharib, A. Effect of continuous positive airway pressure on the respiratory system: a comprehensive review. *Egypt J Bronchol*. 2023; 17(1). DOI: 10.1186/s43168-022-00175-1
61. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, Kempton MJ, Milosevic M, McMillan A, Leschziner GD, Kumari V, Goadsby P, Simonds AK, Williams SCR, Morrell MJ. Changes in neurocognitive architecture in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *EBioMedicine*. 2016; 7:221-229. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.03.020
62. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016; 15(1):106-15. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2
63. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(5):623-33. DOI: 10.1164/rccm.200307-1023OC
64. Wang D, Thomas RJ, Yee BJ, Grunstein RR. Hypercapnia is more important than hypoxia in the neuro-outcomes of sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2016; 120(12):1484. DOI: 10.1152/jappphysiol.01008.2015
65. Mishra P, Jaseja H, Goyal M. A critical analysis of the purported role of hypoxaemia in the comorbidity of obstructive sleep apnoea and epilepsy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2021; 41(1):4-9. DOI: 10.1111/cpf.12672
66. García-Martín G, Serrano-Castro PJ. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Rev Neurol*. 2018; 67:249-62.
67. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 ;88(3):296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509
68. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2021; 88(3):105149. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105149
69. Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020; 10(2):a034173. DOI: 10.1101/cshperspect.a034173
70. Shankar R, Olotu VO, Cole N, Sullivan H, Jory C. Case report: vagal nerve stimulation and late onset asystole. *Seizure*. 2013; 22(4):312-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.12.011
71. Pascual FT. Vagus nerve stimulation and late-onset bradycardia and asystole: case report. *Seizure*. 2015; 26:5-6. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.006
72. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, Mehta AD, Levine YA, Faltys M, Zitnik R, Tracey KJ, Tak PP. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(29):8284-9. DOI: 10.1073/pnas.1605635113
73. Möbius H, Welkoborsky HJ. Vagus nerve stimulation for conservative therapy-refractive epilepsy and depression. *Laryngorhinootologie*. 2022; 101(S 01):S114-S143. DOI: 10.1055/a-1660-5591
74. Pérez-Carbonell L, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Alteraciones respiratorias durante el sueño a consecuencia de la estimulación del nervio vago. *Rev Neurol*. 2020; 70(5):179-182. Spanish. DOI: 10.33588/rn.7005.2019332.
75. Ardesch JJ, Sikken JR, Veltink PH, Van der Aa HE, Hageman G, Buschman HP. Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels. *Epilepsy Res* 2010; 89: 227-31.
76. Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020; 83:104-123. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.027
77. Wicker E, Cole JW. Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): A Review of Risk Factors and Possible Interventions in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021; 26(6):556-564. DOI: 10.5863/1551-6776-26.6.556
78. Joyal KG, Kreitlow BL, Buchanan GF. The role of sleep state and time of day in modulating breathing in epilepsy: implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neural Circuits*. 2022 Aug 23;16:983211. DOI: 10.3389/fncir.2022.983211. PMID: 36082111; PMCID: PMC9445500.
79. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):201-7. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283506714. PMID:

- 22274774; 64(3):349-52. DOI: 10.1136/jnnp.64.3.349
80. Shankar R, Cox D, Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure*. 2013 Dec;22(10):812-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.07.014
81. 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(2):253-7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03360.x
82. Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat*. 2013; 2013:932790. DOI: 10.1155/2013/932790
83. Sun X, Lv Y, Lin J. The mechanism of sudden unexpected death in epilepsy: A mini review. *Front Neurol*. 2023; 14:1137182. DOI: 10.3389/fneur.2023.1137182
84. Zhao H, Long L, Xiao B. Advances in sudden unexpected death in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2022; 146(6):716-722. DOI: 10.1111/ane.13715
85. Budde RB, Arafat MA, Pederson DJ, Lovick TA, Jefferys JGR, Irazoqui PP. Acid reflux induced laryngospasm as a potential mechanism of sudden death in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018; 148:23-31. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2018.10.003
86. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol*. 2019; 10:185. DOI: 10.3389/fneur.2019.00185
87. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, *et al*. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(10):966-77. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X