

LA RELACIÓN SUEÑO-EPILEPSIA

**A. Benetó Pascual^a, A. Santa Cruz^b, S. Soler Algarra^c, M. Cambra^a, A. Salas Redondo^a,
E. Gómez Ciurana^a y P. Rubio Sánchez^a**

^aServicio Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bNeurología. Centro de Especialidades Juan Llorens. Valencia. España.

^cUnidad de Sueño. Hospital 9 de Octubre. Valencia. España.

RESUMEN

En la presente revisión se agrupan los distintos aspectos de la relación entre el sueño y la epilepsia. Se analiza el impacto del sueño en la epilepsia concretado en fenómenos como la presentación circadiana de las crisis epilépticas y distinguiendo entre epilepsias relacionadas con el sueño, con el despertar y difusas. Asimismo, se describe la influencia de los distintos elementos del sueño en la actividad epileptiforme, tanto crítica como intercrítica, y se enfatiza en el efecto facilitador del sueño NREM, del despertar y de la privación de sueño. En sentido inverso, se describe el efecto de la epilepsia en la arquitectura del sueño, tanto de las crisis y del propio síndrome epiléptico, como de los fármacos anticonvulsivos. Por último, se reseña la importancia de valorar la posible coexistencia de trastornos del sueño en los pacientes epilépticos y la necesidad de tratar esos trastornos para un mejor manejo y control de las crisis y del funcionamiento cognitivo de los pacientes.

Palabras clave: Sueño. Epilepsia. Comorbilidad. Ritmos circadianos. Privación de sueño.

THE SLEEP EPILEPSY RELATION

ABSTRACT

In this paper sleep/epilepsy interaction is analyzed. We review the sleep impact on epilepsy including the circadian presentation of seizures and the effects of NREM, REM and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform discharges. Inversely we describe the impact of individual seizures and anticonvulsant drugs on sleep structure. Finally recognition and treatment of sleep disorders coexisting in epileptic patients is important for optimizing their management and may improve seizure control and daytime alertness.

Key words: Sleep. Epilepsy. Comorbidity. Circadian rhythms. Sleep deprivation.

A RELAÇÃO SONO-EPILEPSIA

RESUMO

Na presente revisão são estudados os vários aspectos da relação entre sono e epilepsia. Analisa-se o impacto do sono na epilepsia sob a forma de fenômenos como a apresentação circadiana das crises epilépticas distinguindo-se entre epilepsias relacionadas com o sono, com o despertar e difusas. Descreve-se ainda a influência dos diversos elementos do sono na actividade epileptiforme, tanto crítica como intercrítica, enfatizando-se o efeito facilitador do sono NREM, do despertar e da privação de sono. No sentido inverso, descreve-se o efeito da epilepsia na arquitectura do sono, tanto das crises como do próprio síndrome epiléptico e dos fármacos anticonvulsivos. Por último faz-se um resumo da importância na valorização da possível coexistência de transtornos do sono nos pacientes epilépticos e a necessidade de tratar os ditos transtornos para um melhor controle das crises e do funcionamento cognitivo dos pacientes.

Palavras-chave: Sono. Epilepsia. Comorbilidade. Ritmos circadianos. Privação de sono.

Aceptado tras revisión externa: 23-03-2007.

Correspondencia: Dr. A. Benetó Pascual. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España. Correo electrónico: beneto_ant@gva.es

INTRODUCCIÓN

La constatación de la relación entre el sueño y la epilepsia no es novedosa; ya en la Antigüedad se observó la presencia de crisis exclusivamente durante el sueño en algunos pacientes, y se atribuyó este fenómeno a “un menor control sobre la mente durante el sueño, lo que facilitaba la acción de las influencias divinas y sobrenaturales que eran las causantes de esta enfermedad” (“mal sagrado”).

La aparición del electroencefalógrafo a mediados del siglo XX revolucionó el conocimiento de la epilepsia y a su vez permitió también estudiar y medir de forma muy fiable el sueño. La medicina del sueño tiene una deuda de gratitud con la epilepsia, pues gran parte del conocimiento que actualmente tenemos del sueño y sus trastornos se debe al esfuerzo de muchos epileptólogos que hace varias décadas quisieron satisfacer la curiosidad que les despertaba la relación del sueño y las crisis de sus pacientes. Ya los esposos Gibbs, en los años cuarenta, observaron el incremento de anomalías epileptiformes intercricas durante el sueño y postularon la exigencia técnica de la práctica rutinaria de registros de sueño diurno en la evaluación de todos los pacientes. En los años siguientes, respecto del interés del estudio del sueño en los pacientes epilépticos, en EE. UU. había una resistencia a aplicar métodos poligráficos, dado que requerían una excesiva dedicación de los recursos de los laboratorios y la atención a la señal electroencefalográfica no era absoluta. Por el contrario, la actitud de los epileptólogos europeos fue diferente y muchos de ellos estudiaron sistemáticamente el sueño de sus pacientes, lo que se tradujo en un avance importante en el conocimiento de determinados trastornos del sueño porque delimitó el carácter no epiléptico de algunas parasomnias¹ y definió algunos síndromes, como el de la apnea del sueño^{2,3}.

En definitiva, el conocimiento actual de la interrelación sueño-epilepsia es escaso, pero no es descabellado afirmar que esta relación puede tener un impacto no sólo diagnóstico, sino también clínico e incluso terapéutico, que debería considerarse con más atención. Tradicionalmente, el énfasis se ha puesto en la constatación del estado (vigilia o sueño) en que se producen las anomalías epilépticas, pero comienza a abrirse paso un interés por estudiar la interacción entre ambos procesos en los dos sentidos: la influencia del sueño en las crisis y en las descargas intercricas, y, por otro lado, el impacto de las crisis y los fármacos antiepilepticos en el sueño.

IMPACTO DEL SUEÑO EN LA EPILEPSIA

Presentación circadiana de la epilepsia

Existe desde hace varias décadas un consenso acerca de los picos horarios en cuanto a la máxima incidencia de las crisis⁴: poco antes del despertar, entre 1 y 2 h tras el despertar matutino, primeras horas de la tarde, al atardecer y en el inicio del sueño. Por otro lado, las crisis psicógenas no epilépticas tienen una escasa incidencia entre la medianoche y las 6 h, y nunca ocurren durante el estado de sueño⁵.

A finales del siglo XIX, Gowers⁶ fue el primero en distinguir 3 grupos de pacientes en función de la distribución nictémica de sus crisis: nocturnas en un 21%, diurnas en un 42% y difusas en un 37%; a principios del siglo XX se publicaron diversas observaciones que constataban que algunos pacientes tenían sus crisis de forma exclusiva o preferente durante el sueño^{2,6-10}. Considerando no sólo los horarios, sino la ritmicidad de los estados de sueño y vigilia, y sobre la base de seguimientos evolutivos prolongados, incluso superiores a 20 años¹¹⁻¹³, se observó una cierta estabilidad en los patrones de las crisis. Se distinguió entre: epilepsias del despertar, cuando las crisis están ligadas a la vigilia; epilepsias del sueño, cuando las crisis guardan relación con el sueño, y epilepsias difusas, cuando las crisis se presentan indistintamente en sueño y vigilia. Con la progresión en el tiempo, un 10% de las epilepsias del despertar evolucionan hacia epilepsias del sueño y un 6% hacia epilepsias difusas. Del mismo modo, un 50% de las epilepsias del sueño evolucionan hacia epilepsias difusas. En sentido contrario, la evolución desde las epilepsias difusas hacia los otros 2 tipos no es frecuente.

Aunque los datos no son suficientemente consistentes para perfilar la diferenciación entre las epilepsias del sueño y del despertar como entidades específicas, sí hay algunas diferencias en cuanto a los tipos de síndrome, la edad y la etiología. Las epilepsias del despertar son más frecuentes en la adolescencia, suelen ser idiopáticas y cursan con crisis motrices generalizadas de inicio. Las epilepsias del sueño guardan poca relación con la edad, ocupan un lugar intermedio entre la etiología idiopática y orgánica, y muestran un predominio de crisis parciales con generalización secundaria^{5,14}. Las epilepsias difusas son las que presentan un mayor porcentaje de causas conocidas y no tienen una relación específica con la edad, aunque hay un pico en los inicios de la vida asociado con daño cerebral perinatal¹³.

Influencia de los tipos de sueño en la actividad epileptiforme

De modo genérico, es un hecho muy constatado el carácter facilitador de crisis y anomalías epileptiformes intercríticas que posee el sueño NREM, así como el despertar desde ese sueño y los estados de transición entre fases y estados. Por el contrario, el sueño REM tiene un carácter inhibitorio de crisis y anomalías intercríticas.

Desde los primeros estudios del sueño nocturno se ha constatado el efecto facilitador de las descargas generalizadas durante el sueño NREM¹⁵⁻¹⁷ y también focales¹⁸. Es un claro inductor de crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas que, a menudo, van precedidas de un despertar súbito, bien completo o bien solo un *arousal* cortical; tras finalizar la crisis se produce un cambio de fase de sueño o un despertar completo. Generalmente, las crisis suelen ser subclínicas y muy breves, de tipo tónico y si su duración se prolonga se siguen de sacudidas mioclónicas. La aparición de crisis tónicas breves es muy típica en el síndrome de Lennox Gastaut. Las crisis clónicas puras son infrecuentes y siempre aparecen tras una reacción de despertar. Ocurre lo mismo con las crisis mioclónicas^{19,20}. El sueño NREM, sobre todo en su inicio, facilita las crisis de ausencias típicas, aunque las descargas de punta-onda a 3 Hz son claramente modificadas. Asimismo, tiene un potente efecto generalizador de las crisis parciales, fundamentalmente durante la fase II¹⁴. Respecto de la actividad epileptiforme intercrítica generalizada, tiene un efecto inductor en todas sus variantes morfológicas: complejos punta-onda y polipunta-onda, rápidos y lentos, puntas y puntas lentas, así como descargas paroxísticas de morfología variable. Esta acción es más manifiesta en el primer ciclo del sueño y es mucho más acusada en epilepsias idiopáticas parciales que en generalizadas²¹.

El despertar es un inductor habitual de fenómenos críticos e intercríticos, sobre todo en epilepsias con crisis tónico-clónicas generalizadas y en epilepsias mioclónicas de la infancia y la adolescencia. Lo mismo puede afirmarse de los estados de transición entre sueño NREM y REM, que son activadores en epilepsias generalizadas con crisis tónico-clónicas, en epilepsias mioclónicas y en ausencias.

Todo lo contrario cabe afirmar del sueño REM. Su efecto inhibitorio en general de anomalías, tanto críticas como intercríticas, hizo que Passouant²² lo denominase "sueño anticonvulsivo". Esta acción es muy característica en la hipsarritmia y las crisis en el síndrome de West^{15,23}, y también en la actividad de pun-

ta-onda lenta y las crisis en el síndrome de Lennox-Gastaut²⁴. Durante este sueño nunca ocurren crisis generalizadas tónico-clónicas. No obstante, cuando se observan anomalías localizadas durante este sueño, hay una buena correlación con la focalización topográfica y la delimitación de los focos corticales, lo que hizo sugerir en su día una posible utilidad en las evaluaciones prequirúrgicas de las epilepsias refractarias en casos de focos silentes durante la vigilia^{25,26}.

Síndromes epilépticos relacionados con el sueño

Las epilepsias puras del sueño son infrecuentes, pero hay determinados síndromes epilépticos cuyas anomalías paroxísticas ocurren predominantemente durante el sueño y son claramente influidas por éste. Fundamentalmente, se trata de epilepsias parciales, tanto idiopáticas como sintomáticas o criptogénicas, y de epilepsias indeterminadas en cuanto a su carácter parcial o generalizado.

Epilepsias parciales idiopáticas

El síndrome más característico es la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica, llamada así porque las descargas paroxísticas se originan en la porción inferior de la cisura de Rolando. Es el síndrome epiléptico más frecuente de la infancia y puede considerarse una epilepsia ligada al sueño dado que el 75% de los casos presentan crisis exclusivamente nocturnas y ocurren durante el sueño NREM, sobre todo en el primer ciclo de la noche²⁷⁻³⁰. A diferencia de las crisis diurnas, que suelen limitarse a un lado del cuerpo³¹, en las crisis nocturnas es habitual la generalización secundaria.

El electroencefalograma (EEG) de vigilia es normal a menudo y hay que recurrir a estudios durante el sueño, que muestran abundantes anomalías paroxísticas intercríticas en forma de puntas bifásicas seguidas de ondas lentas localizadas uni o bilateralmente en la región temporal media y central durante las fases I y II NREM^{31,32}. En fases III y IV NREM, esta actividad de puntas tiende a ser multifocal, e incluso a generalizarse, y, en algunos casos, puede confundirse con trazados de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.

La arquitectura del sueño es normal, antes y después del tratamiento, incluso en los casos de crisis durante el sueño, y no se observan cambios relevantes en la eficiencia del sueño ni en la distribución porcen-

tual de las distintas fases del sueño dentro del tiempo total de éste^{33,34}.

En consonancia con la buena evolución clínica y el pronóstico de este síndrome, hacia la pubertad hay una normalización del EEG paralela a la remisión de las crisis.

La epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales en forma de ondas lentas, que se bloquean con la apertura de los ojos en la vigilia, es otro síndrome claramente facilitado por el sueño, durante el cual, y en todas sus fases, se incrementa claramente la presencia de los paroxismos. Este rasgo facilitador y la normalidad de la arquitectura del sueño son criterios diferenciales frente a epilepsias parciales occipitales sintomáticas y tienen un valor predictivo de benignidad³⁵.

La epilepsia frontal nocturna autosómica dominante³⁶ se expresa por una variedad de manifestaciones clínicas que oscilan desde despertares bruscos, acompañados de movimientos distónicos o discinéticos, hasta conductas motrices complejas. Las crisis son breves y suelen ocurrir en la fase II del sueño NREM. La arquitectura del sueño es normal. En algunos casos se ha descrito anomalías en el "patrón cíclico alternante"³⁷.

Epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas esporádicas

Algunas de las formas de epilepsia del lóbulo frontal sintomáticas y criptogénicas esporádicas son puramente nocturnas y se manifiestan por 3 tipos de ataques: episodios breves, súbitos y recurrentes de conducta motriz paroxística, episodios de distonía paroxística nocturna y ataques motores con caracteres complejos distónico-discinéticos³⁸. Sin embargo, la mayoría de las formas de esta epilepsia tiene crisis diurnas y nocturnas. En una serie de pacientes con crisis refractarias al tratamiento, el 61% de las crisis se registró durante el sueño NREM, casi exclusivamente en fase II; el 6,5% ocurrió al despertar y un 32,5%, en vigilia, y no se observó un impacto negativo en la organización del sueño³⁹.

La epilepsia nocturna del lóbulo temporal es poco frecuente y se presenta de forma esporádica o familiar. En esta última las crisis nocturnas no son frecuentes y suelen generalizarse secundariamente⁴⁰.

Epilepsias indeterminadas (parciales/generalizadas)

Los 2 síndromes más representativos son la afasia epiléptica adquirida o síndrome de Landau-Kleffner y

la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento. En estos síndromes la activación durante el sueño NREM es tan intensa que la actividad eléctrica propia de este sueño llega a sustituirse en su casi totalidad por actividad epileptiforme en forma de punta-onda continua bilateral⁴¹. Se ha referido este incremento de actividad paroxística en ambos síndromes^{21,42}.

La punta-onda continua durante el sueño lento se ha observado en distintos síndromes epilépticos infantiles: síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia de ausencias, epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales y en cuadros con alteraciones cognitivas sin epilepsia. El criterio para etiquetar este patrón bioeléctrico es que la actividad de punta-onda ocupe un mínimo del 75% del tiempo total de sueño NREM⁴².

En muchos casos de síndrome de Landau-Kleffner las anomalías en el EEG pueden observarse sólo durante el sueño, aunque muestran una gran variabilidad de unas noches a otras⁴³, con disminución drástica de la actividad o focalización de ésta⁴⁴. Al igual que ocurre con la epilepsia rolándica, se ha observado una facilitación de la actividad epileptiforme por los *spindles*⁴⁵.

Síndromes epilépticos relacionados con el despertar

El término "epilepsia del despertar" se asocia a epilepsias generalizadas idiopáticas de inicio en la adolescencia (mioclónica juvenil, y generalizada con crisis tónico-clónicas), pero también puede considerarse así la epilepsia mesial temporal.

La epilepsia mioclónica juvenil es la epilepsia generalizada primaria más frecuente en adolescentes y adultos. Se caracteriza por sacudidas mioclónicas en todos los pacientes y la presencia de otras crisis mayores generalizadas, tónico-clónicas, mioclónicas y ausencias, en un 80% de los pacientes^{46,47}. Todas estas crisis ocurren preferentemente tras el despertar y son muy sensibles a la privación del sueño, el consumo de alcohol y la fotoestimulación.

La actividad intercrítica consiste en breves descargas de polipuntas y complejos polipunta-onda tras despertares espontáneos o provocados. En general, la arquitectura del sueño está afectada, con disminución de la calidad del sueño y fragmentación de éste.

La epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas guarda muchas similitudes con el síndrome anterior en cuanto a la edad de inicio, los factores precipitantes de las crisis y su horario de presentación. El 90% de las crisis ocurre en las 2 h siguientes al despertar, sea cual sea la hora del día.

Las anomalías intercríticas abarcan diversas figuras paroxísticas, que por lo general consisten en descargas generalizadas de complejos punta-onda o poli-punta-onda, arrítmicos, de pocos segundos de duración, con frecuencias de alrededor de 3 Hz/s y de 4-6 Hz/s en algunos casos. Esta actividad es facilitada por la hiperventilación y la fotoestimulación⁴⁸.

La epilepsia mesial temporal, considerada inicialmente una epilepsia del sueño¹³, es en realidad de presentación difusa y recientemente se ha sugerido que puede considerarse una epilepsia del despertar³⁹.

La privación del sueño facilita la aparición de las crisis. Éstas ocurren fundamentalmente durante la vigilia, pero cuando ocurren durante el sueño van precedidas de un despertar, bien completo o bien sólo bioeléctrico⁴⁹, y tienen mayor tendencia a generalizarse que las diurnas⁵. Estas crisis afectan negativamente al sueño en mayor medida que las frontales, que tienden a generalizarse menos.

Impacto de la “privación” de sueño en la epilepsia

Dos aspectos son relevantes en este punto. Por un lado, el posible efecto inductor de crisis tiene interés práctico para el manejo del paciente y el control de sus crisis, y, por otro, el efecto inductor de anomalías bioeléctricas intercríticas se usa en los protocolos de evaluación diagnóstica de la epilepsia.

Respecto de la facilitación de crisis es difícil deslindar la privación de sueño de otros factores concomitantes y persiste la controversia de su exacto impacto. En algunos trabajos se estima que la privación es un factor precipitante de crisis en un 28% de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y en un 27% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal⁵⁰. Recientemente, se ha publicado que no hay diferencias entre sujetos bien dormidos y sujetos privados de sueño, pero relativamente exentos de estrés en el caso de epilepsia parcial⁵¹.

Respecto del papel en la evaluación diagnóstica, la técnica de la privación de sueño se usa con gran profusión en los laboratorios de EEG. Parece haber un mayor consenso en cuanto al efecto activador de anomalías intercríticas, aunque no se conoce el mecanismo por el que ocurre y se especula con el papel que puede desempeñar el hecho en sí de dormirse durante el registro. Un trabajo reciente estima que hasta un 52% de los pacientes sin hallazgos en EEG de rutina muestra anomalías en el sueño NREM en los registros EEG privados de sueño⁵². En una serie propia de 43

pacientes con sospecha clínica fundada y EEG de rutina normales, un 37% de los pacientes mostró actividad epileptiforme en sus EEG tras privación parcial de sueño, concretamente un 18,5% en estado de sueño NREM, un 7,4% en estado de vigilia y un 11,1% indistintamente en estado de sueño NREM y de vigilia, lo que orienta también hacia el papel activador de la propia privación, independientemente del sueño⁵³.

IMPACTO DE LA EPILEPSIA EN EL SUEÑO

Influencia de las crisis en la organización del sueño

Parece lógico pensar que los pacientes con crisis nocturnas son los que sufrirán un impacto negativo en la arquitectura de su sueño como consecuencia de ellas, pero hay datos que avalan la idea de que también las crisis diurnas tienen un impacto negativo en la organización del sueño nocturno.

Las alteraciones son más prevalentes en epilepsias generalizadas que en parciales, son más frecuentes en pacientes con mayor número de crisis o refractarias al tratamiento y se constatan en pacientes de todas las edades. Son más severas en epilepsias difusas con afectación neurológica⁵⁴. En general, el impacto del síndrome epiléptico y de las crisis en el sueño se produce por 3 vías: elementos fásicos del sueño NREM (husos y complejos K), equilibrio y distribución porcentual de las distintas fases, y sincronización del ritmo sueño-vigilia.

Respecto de los elementos fásicos, hay una reducción de la presencia de husos y complejos K, que sería simétrica en las epilepsias generalizadas y estaría limitada al hemisferio cerebral en el que se originan las crisis en las epilepsias parciales. Sin embargo, se han publicado observaciones opuestas que señalan un incremento de husos y complejos K en el hemisferio donde se producen las crisis⁵⁵. Se ha referido también una relación entre la disminución de los husos y los complejos K y la frecuencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, que sugiere la implicación de los circuitos tálamo-corticales en la epileptogénesis de las epilepsias idiopáticas³⁸.

En relación con el equilibrio y la distribución porcentual de las fases, se han reseñado datos que expresan una disminución de la cantidad de sueño, con aumento de la latencia de inicio y del número de despertares, una inestabilidad con incremento del número de cambios de fase y un predominio de fases de sueño superficial. Un fenómeno muy relevante es la reducción del sueño

REM de hasta un 50% en pacientes con epilepsias primarias generalizadas, y de hasta un 41% en pacientes con epilepsias con crisis parciales secundariamente generalizadas⁵⁶. Estas alteraciones son muy acusadas en casos de encefalopatías severas, como el síndrome de West o el Lennox-Gastaut, donde a veces es difícil evaluar las características bioeléctricas propias del sueño.

Respecto de las crisis parciales, no se encuentra diferencias en los porcentajes de las fases entre epilepsias del lóbulo frontal y del temporal, aunque en estas últimas hay un incremento de la vigilia intrasueño³⁹. En cuanto al sueño REM, en las epilepsias del lóbulo temporal se ha descrito una reducción importante de éste, que es más intensa en las noches que se producen crisis: la cantidad del sueño REM desciende hasta un 12 y un 7%, respectivamente⁵⁷. Se ha observado una reducción del sueño REM durante varias noches tras un episodio de estatus parcial en un paciente⁵⁸.

Dada la implicación del sueño REM en los procesos de aprendizaje y memoria, su reducción puede desempeñar un papel importante en las dificultades cognitivas que pueden presentar los pacientes epilépticos. Asimismo, su reducción puede influir también en la alteración de los ritmos circadianos de la temperatura, la melatonina y el sueño. En este sentido, se ha descrito una disminución de la secreción de melatonina en pacientes con epilepsia y sueño deficiente⁵⁹ y se ha observado que la administración de 5 mg de melatonina 1 h antes de acostarse ha mejorado la calidad del sueño y el control de las crisis⁶⁰, lo que se ha corroborado por otros trabajos⁶¹⁻⁶³.

En definitiva, no es difícil intuir la influencia negativa de un desequilibrio de la arquitectura del sueño en el control óptimo de las crisis, incluso el posible beneficio de la melatonina como sincronizador del ritmo sueño-vigilia, y se puede especular con la implicación del sueño REM en las funciones cognitivas, pero se requiere mucha más información y es todavía un reto dar un significado clínico práctico a todas estas observaciones descritas.

Efecto de la medicación anticomicial en la organización del sueño

Es difícil evaluar el impacto de los fármacos anticomiciales en el sueño debido a la influencia simultánea de las crisis y del propio síndrome epiléptico, e incluso si el efecto es positivo, queda la duda de si esta acción está mediada por la supresión de las crisis y el consiguiente efecto negativo de éstas en el sueño. Es

difícil obviar este inconveniente y para ello las posibilidades oscilan desde registros en sujetos normales por cortos períodos hasta el registro en pacientes con monoterapia anticomicial en el contexto de otras afecciones no epilépticas.

Respecto de los fármacos clásicos^{64,65}, que en general actúan sobre los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje, hay constancia de que los barbitúricos, las benzodiazepinas y la fenitoína favorecen el inicio y el mantenimiento del sueño, pero a costa de incrementar el sueño NREM en sus fases I y II. Por el contrario, la etosuximida fragmenta el sueño y aumenta el número de despertares, a la vez que incrementa el sueño en fase I NREM y el sueño REM, reduciendo las fases III y IV NREM. La carbamazepina y el valproato tendrían poca influencia y estabilizarían el sueño, pero con la duda de la acción mediadora del control de las crisis. En un estudio realizado con pruebas de mantenimiento de la vigilancia, se documentó la presencia de somnolencia con los fármacos carbamazepina, fenitoína, valproato y fenobarbital⁶⁶. Se ha descrito también una reducción del sueño REM por la acción de los fármacos fenobarbital, fenitoína y carbamazepina^{65,67,68}, aunque este último fármaco amortigua este efecto en el sueño REM con el uso crónico⁶⁸.

Hay mucha menos información sobre los nuevos fármacos antiepilépticos. Se ha publicado un incremento de sueño REM con lamotrigina⁶⁸, que no se ha confirmado en otro trabajo en el que se añadía lamotrigina a un tratamiento previo con carbamazepina o fenitoína⁶⁹, y se ha observado además un incremento de fase II NREM y reducción de las fases III-IV NREM. Respecto de la gabapentina⁷⁰ y la tiagabina⁷¹, se ha referido un incremento de sueño NREM profundo.

En la práctica clínica, la elección del fármaco anticomicial se realiza considerando los factores relacionados con el paciente, la enfermedad epiléptica y el propio fármaco. Respecto de este punto, ¿por qué no considerar su impacto sobre el sueño? Ello incrementaría el interés en conocer más profundamente la influencia de estos fármacos en la arquitectura del sueño y las consecuencias en el funcionamiento cognitivo de los pacientes.

COMORBILIDAD EPILEPSIA/TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño son relativamente frecuentes y su detección y tratamiento en pacientes con epilepsia pueden ser importantes para un correcto ma-

nejo de esa epilepsia. En niños, la fragmentación del sueño y la somnolencia se relacionan con un peor funcionamiento cognitivo, sobre todo en casos de ataques frecuentes. En general, podemos considerar una interacción entre ambos procesos: por un lado, la epilepsia y su tratamiento con fármacos pueden tener un impacto negativo en el sueño y producir somnolencia o insomnio, y también influir negativamente en algunos síndromes como el de la apnea del sueño; en sentido contrario, el tratamiento de los trastornos del sueño presentes en el paciente epiléptico puede ayudar a mejorar el control de las crisis y el grado de alerta diurna.

La somnolencia diurna es un síntoma que refiere hasta un 30% de los pacientes epilépticos y que habitualmente sea atribuye a la acción de los fármacos anticonvulsivos, como un efecto secundario no deseado, y así se describe en muchos de los fármacos comercializados en España⁷². Sin embargo, hay que considerar varias posibles causas:

- Existencia ignorada de crisis nocturnas, que pueden reducir la cantidad de sueño REM y NREM profundo e incrementar el sueño superficial, produciendo una menor eficiencia del sueño y, consecuentemente, un impacto negativo en el grado de alerta diurna.

- Incremento de las dosis de los fármacos anticonvulsivos; en este punto, la presencia de somnolencia diurna es más frecuente en casos de politerapia que en los de monoterapia.

- Presencia de abundante actividad paroxística intercrítica durante el sueño que puede fragmentarlo, sobre todo si las descargas se acompañan de alerta (arousal). Este tipo de descargas son menos frecuentes en las epilepsias del lóbulo temporal y se observan en las fases III-IV NREM⁷³, mientras que son más frecuentes en epilepsias generalizadas acompañando a los fenómenos fásicos del sueño NREM, como los complejos K en fases II y III⁷⁴.

- Coexistencia con trastornos del sueño: la presencia de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) o de un síndrome de piernas inquietas tiene mayor valor predictivo de puntuación alta en la escala de Epworth que el resto de los factores, como el número y el tipo de medicación antiepiléptica, la frecuencia de las crisis, el síndrome epiléptico o la presencia de crisis relacionadas con el sueño⁷⁵). Respecto del SAHS, se especula con el papel que la hipoxia puede desempeñar en el umbral de las crisis, tanto en adultos como en niños. La hipoxia influiría más en el caso de crisis tónico-clónicas secundariamente

generalizadas, y menos en el caso de crisis parciales, que persistirían a pesar de corregir el SAHS.

La presencia de insomnio en los pacientes epilépticos es mucho menos frecuente que la hipersomnolencia y puede estar favorecida por los siguientes factores:

- Frecuentes alertamientos producidos por crisis nocturnas o por descargas epileptiformes intercríticas.

- Retirada de fármacos anticonvulsivos o, al contrario, por influencia de algunos fármacos anticonvulsivos como el felbamato^{76,77} o la lamotrigina⁷⁸.

- Trastornos del humor o por ansiedad.

- Higiene inadecuada del sueño o presencia de trastornos, como el síndrome de piernas inquietas o el de movimientos periódicos de extremidades.

Mención especial merece la presencia de parasomnias. A menudo, el relato de las alteraciones conductuales durante el sueño es confuso y requiere monitorizaciones polisomnográficas muy minuciosas para distinguir su naturaleza. En este sentido, diversos procesos relacionados con el sueño deben diferenciarse: trastornos del despertar desde el sueño NREM, parasomnias del sueño REM, trastornos psiquiátricos (pánico, disociativo, conversión) y crisis comiciales.

En definitiva, ante una alteración del sueño en un paciente epiléptico debemos considerar 3 posibilidades: el efecto de la epilepsia en el sueño, el impacto de la medicación y la coexistencia con algún trastorno del sueño. Se debe pues realizar una cuidadosa evaluación que comprende una historia clínica específica del sueño, que incluya el relato de la persona con la que duerme el paciente, la valoración del grado de impacto en el paciente, el conocimiento del patrón de sueño-vigilia mediante un diario del sueño, el impacto del tratamiento farmacológico y la valoración de la comorbilidad. La práctica de la polisomnografía con vídeo sincronizado puede ser imperativa en muchos casos, como los señalados en el párrafo anterior, y en casos de excesiva somnolencia diurna puede ser pertinente la práctica de medidas de evaluación objetiva, como la prueba de múltiple latencia del sueño o la de mantenimiento de la vigilia.

CONCLUSIÓN

A pesar de lo evidente de la relación entre el sueño y la epilepsia, es poco profundo el conocimiento

que tenemos de ella: la tendencia a la presentación circadiana de algunos síndromes epilépticos, el efecto activador de fenómenos epilépticos del sueño NREM y poco más. Probablemente, la interacción entre sueño y epilepsia tiene una relevancia que excede los aspectos mencionados y no ha recibido la atención deseable. Reconocer que el estudio del ciclo sueño-vigilia de 24 h es esencial en algunos aspectos en el paciente con epilepsia es un primer paso que puede promover más investigación y estudios que posibiliten el conocimiento de muchas cuestiones no resueltas, por ejemplo el proceso del inicio y propagación de las crisis, el mejor control de éstas y la elección de fármacos que fragmenten poco el sueño y no reduzcan la cantidad de sueño REM.

BIBLIOGRAFÍA

- Fischgold H, editor. *Le Sommeil de Nuit Normal et Pathologique: Etudes Electroencephalographiques*. Paris: Masson et Cie; 1965.
- Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol*. 1965;112:568-79.
- Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res*. 1965;18:140-59.
- Langdon-Down M, Brain Wr. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *Lancet*. 1929;1:1029-32.
- Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1997;38:56-62.
- Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. Vol 1. London: William Word; 1885.
- Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive disorders; their causes, symptoms and treatment*. London: Churchill; 1901. p. 162-4.
- Fere C. *Les epilepsies et les epileptiques*. Paris: Alcan; 1890.
- Patry FL. The relation of time of day, sleep and other factors in the incidence of epileptic seizures. *Am J Psychiatry*. 1931;87:789-813.
- Griffiths GM, Fox JT. Rhythms in epilepsy. *Lancet*. 1938;2:409-16.
- Janz D. Nacht oder Schlaf Epilepsien als Ausdruck einer Verlaufsform epileptischer Erkrankungen. *Nervenarzt*. 1953;24:361-80.
- Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia*. 1962;3:69-109.
- Janz D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. En: Magnus O, Lorentz de Maas AM, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 15. The Epilepsies. Amsterdam: North Holland; 1974. p. 457-90.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle. *Neurology*. 2001;56:1453-9.
- Batini C, Criticos A, Fressy J, Gastaut H. A propos du sommeil nocturne chez les sujets présentant une épilepsie à expression EEG bisynchrone. *Rev Neurol*. 1962;106:221-4.1
- Bancaud J, Talairach J, Bordas-Ferrer M, Aubert JL, Marchand M. Les acces épileptiques au cours du sommeil de nuit (études stereo-electroencephalographiques). *Rev Neurol*. 1964;110:314.
- Passouant P, Cadilhac J. Décharges épileptiques et sommeil. En: Niedermeyer E, editor. *Epilepsy, modern problems in pharmacopsychiatry*. Basel: Karger; 1970. p. 87-104.
- Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. En: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and Epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 269-86.
- Meier-Ewert K, Broughton RJ. Photomyoclonic response of epileptic and non-epileptic subjects during wakefulness, sleep and arousal. *Electroencephalogr Clin Neurol*. 1967;23:142.
- Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. En: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and Epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 239-48.
- Autret A, Lucas B, Hommet C, Corcia P, De Toffol B. Sleep and the epilepsies. *J Neurol*. 1997;244 Suppl 1: S10-7.
- Passouant P. Historical aspects of sleep and epilepsy. En: Degen R, Niedermeyer E, editors. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Elsevier: Amsterdam, 1984. p. 67-73.
- Kellaway P. Sleep and Epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26 Suppl 1:S15-30.
- Baldy-Moulinier M, Touchon J, Billiard M, Carriere A, Besset A. Nocturnal sleep studies in the Lennox-Gastaut Syndrome. En: Niedermeyer E, Degen R, editors. *The Lennox-Gastaut Syndrome. Neurology and Neurobiology*. Vol 45. New York: Alan R. Liss; 1988. p. 243-60.
- Rossi G, Gentilomo A, Colicchio G. Le problème de la recherche de la topographie de l'origine de l'épilepsie. *Schweiz Arch Neurol Psychiat*. 1974;115:229-70.
- Rossi G, Colicchio G, Pola P, Roselli R. Sleep and epileptic activity. En: Degen R, Niedermeyer E, editors. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Amsterdam: Elsevier, 1984. p. 35-46.
- Lombroso CT. Sylvian seizures and midtemporal spike in children. *Arch Neurol*. 1967;17:52-9.
- Beaussart M. L'épilepsie benigne de l'enfant avec paroxysmes EEG intercritiques rolandiques ou EPR. *Pédiatrie*. 1975;30:249-83.
- Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood, a follow-up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol*. 1975;32:261-4.
- Kritz M, Grazdik M. Epilepsy with centrotemporal (Rolandic) spikes. A peculiar seizure disorder of childhood. *Neurol Neurochir Pol*. 1978;12:413-9.
- Lerman P. Benign partial epilepsy with centro-temporal spikes. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey; 1985. p. 150-8.

32. Dalla-Bernardina B, Beghini G. Rolandic spikes in children with and without epilepsy (20 subjects polygraphically studied during sleep). *Epilepsia*. 1975;17:161-7.
33. Rose D, Duron B. Valeur pronostique des anomalies EEG observées au cours du sommeil dans l'épilepsie a paroxysmes rolandiques (EPR). *Rev EEG Neurophysiol*. 1984;145:217-26.
34. Baldy-Moulinier M. Sleep organisation in benign childhood partial epilepsies. En: Degen R, Dreifuss FE, editors. *Benign Localized and Generalized Epilepsies of Early Childhood*. *Epilepsy Res*. 1992; Suppl 6:121-4.
35. Beaumanoir A. Infantile epilepsy with occipital focus and good prognosis. *Eur Neurol*. 1983;22:43-52.
36. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118:61-73.
37. Zucconi M, Oldani A, Smirne S, Ferini-Strambi L. The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2000;17:77-86.
38. Provini E, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122:1017-31.
39. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes PH. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39:150-7.
40. Gambardella A, Messina D, Le Piane E, et al. Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant heritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res*. 2000;38:127-32.
41. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol*. 1971;24:242-52.
42. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Dalla-Bernardina B, Roger J. Epilepsy with continuous spike and waves during slow sleep. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1985. p. 194-204.
43. Hirsch E, Marescaux C, Maquet P, et al. Landau-Kleffner syndrome: a clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia*. 1990;31:756-67.
44. Holmes GL, McKeever M, Saunders Z. Epileptiform activity in aphasia of childhood: an epiphenomenon? *Epilepsia*. 1981;22:631-9.
45. Nobili L, Baghietto MG, Beelke M, et al. Spindle-inducing mechanism modulates sleep activation of interictal epileptiform discharges in the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2000;41:201-6.
46. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:108-14.
47. Canevini MP, Mai R, Di Marco C, Bertin C, et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure*. 1992;1:291-8.
48. Wolf P, Gooses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1386-91.
49. Malow B, Bowes R, Ross D. Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal- A combined scalp-intracranial electrode study. *Sleep*. 2000;23:231-4.
50. Rajna P, Veres J. Correlations between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:574-9.
51. Malow BA, Passaro EA, Milling C, et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video EEG monitoring. *Neurology*. 2002;59:1371-4.
52. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:69-75.
53. Benetó A. Activaciones en pacientes con sospecha clínica de comicialidad fundada y EEGs de rutina normales. V Reunión Científica Asociación Ibérica Patología del Sueño (AIPS). Vigo, 1996.
54. Balde-Moulinier M. Inter-relationships between sleep and epilepsy. En: Pedley TA, Meldrum BS, editors. *Recent advance in epilepsy*. Amsterdam: Livingstone; 1986. p. 37-56.
55. Clemens B, Menes A. Sleep spindle asymmetry in epileptic patients. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:2155-9.
56. Besset A. Influence of generalized seizures on sleep organization. En: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and Epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 339-46.
57. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Diurnal and nocturnal seizures reduce REM in patients with temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2000;57:363-8.
58. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med*. 2001;2:447-9.
59. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55:1746-8.
60. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*. 1999;8:105-10.
61. Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:491-500.
62. Pillar G, Shahar E, Peled N, et al. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol*. 2000;23:225-8.
63. Jones C, Huyton M, Hindley D. Melatonin and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90:1203.
64. Röder-Wanner U-V, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study of immediate, short-and long-term effects. *Acta Neurol Scand*. 1987;76:157-67.
65. Declerck AC, Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. En: Degen R, Rodin A, editors. *Epilepsy. Sleep and Deprivation*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1990. p. 153-63.
66. Salinsky MC, Oken BS, Binder LM. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. *Epilepsia*. 1996;37:181-7.
67. Wolf P, Roder-Wanner UV, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:467-75.

68. Placidi F, Diomedi M, Scalise A, et al. Effect of anti-convulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology*. 2000;54 Suppl 1:S25-S32.
69. Foldvary N, Perry J, Lee D, et al. The effects of Lamotrigine on Sleep in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1569-73.
70. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 2003;4:51-5.
71. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow-wave in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2001;22:247-53.
72. Herranz JL. Manejo de los fármacos antiepilépticos. En: Rufo M, editor. *Principios básicos en epilepsia*. Madrid: Ergon; 2006.
73. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich M. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:1309-16.
74. Peled R, Lavie P. Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence: a form of nocturnal epilepsy. *Neurology*. 1986;36:95-8.
75. Malow B, Bowes R, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*. 1997;20:1105-10.
76. Ettinger AB, Jandorf L, Berdia A, et al. Felbamate-induced headache. *Epilepsia*. 1996;37:503-5.
77. Ketter T, Malow B, Flamini R. Felbamate has stimulant-like effects in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23:129-37.
78. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia*. 1999;40:322-5.