

SUEÑO Y EPILEPSIA

SLEEP AND EPILEPSY

DRA. JULIA SANTÍN M. (1)

1. Profesora Asociada Adjunta, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: santinjulia@gmail.com

RESUMEN

La relación entre epilepsia y sueño ha sido descrita desde hace más de dos mil años. Es así como Aristóteles en "Sobre el Sueño y la Vigilia" describe "tanto el sueño como la epilepsia atacan, y en ese sentido el sueño es una crisis. Consecuentemente en muchos casos la epilepsia comienza en el sueño y hay hombres que convulsionan durante el sueño pero no cuando están despiertos". En tanto Hipócrates menciona en uno de sus aforismos "miedos, furia, delirio, saltos de la cama y convulsiones durante la noche".

Esta interrelación es recíproca, múltiple y compleja. Incluye dificultades diagnósticas semiológicas entre epilepsia y parasomnias, impacto de algunos trastornos del sueño en el control de la epilepsia, relación del ciclo sueño-vigilia con la aparición de crisis, efecto del sueño en la morfología de las descargas epileptiformes, fragmentación del sueño por crisis nocturnas frecuentes, efectos de la privación de sueño sobre la epilepsia y su rol como activador de descargas epileptiforme y crisis, efectos de los fármacos antiepilépticos en el nivel de vigilancia diurna y en la calidad del sueño nocturno, etc.

Palabras clave: Epilepsia, sueño, parasomnias, crisis epilépticas, actividad epileptiforme.

SUMMARY

The relation between sleep and epilepsy is complex and known since ancient times. During NonREM there are several physiological changes which have neuronal synchronization as substrate; during REM the tendency is the opposite. This explains why during Non REM sleep interictal discharges and seizures can increase. Also, there are several parasomnias that can be confused with epileptic seizures, including periodic limb movement disorder, REM sleep behaviour disorder, nightmares, etc. Other sleep

disorders have clinical features that can be taking as seizures (i.e. cataplectic attacks) or can worsen the epilepsies (Sleep Apnea Syndrome). On the other hand some epileptic syndromes have mainly or exclusively nocturnal seizures and others show awakening related seizures. Finally, epilepsy also impact negatively sleep architecture, through several possible mechanisms, including effect of the disease per se o via antiepileptic drug effects.

Key words: Epilepsy, sleep, parasomnias, epileptic seizures, epileptiform activity.

ESTADIOS DE SUEÑO, CRISIS EPILÉPTICAS Y ACTIVIDAD EPILEPTIFORME INTERICTAL

Un elemento fisiopatológico central en epilepsia es la hiperexcitabilidad e hipersincronización de grupos neuronales, que constituyen la base tanto de las descargas interictales como de las crisis mismas. Por otra parte, el fenómeno de sincronización neuronal es también un componente esencial de cambios fisiológicos observados en el sueño. El vínculo entre epilepsia y sueño que puede generar este cambio común a los dos estados, la hiperexcitabilidad, encuentra fundamento en otras dos observaciones. Por una parte los estudios electroencefalográficos muestran que las descargas epilépticas interictales tienden a ser más numerosas durante el sueño en comparación con la vigilia, en algunos casos con un incremento dramático como en las epilepsias focales benignas de la infancia, condición en las que en ocasiones pueden aparecer exclusivamente durante el sueño (1).

El sueño normal incluye dos distintos tipos, el *NoREM* y el *REM*. En el primero de ellos existe una clara tendencia a la sincronización, que se expresa en la presencia de numerosos transientes agudos como son las ondas del vértex, complejos K, transientes occipitales positivos, hipersincronías hipnagógicas e hipnopómpicas y variantes normales de aspecto epileptiforme (3).

Este cambio sincronizante fisiológico, que facilita la oscilación sincróni-

ca de neuronas corticales, explica el incremento en las descargas epileptiformes interictales y también la mayor propensión a crisis durante estos estadios (chok 38). En el sueño *REM* en cambio, la tendencia es la inversa, es decir al funcionamiento desincronizado de la corteza, por inhibición de las aferencias tálamo corticales y reducción del tráfico de impulsos entre ambos hemisferios cerebrales a través del cuerpo calloso, todo lo cual explica que haya también menor número de descargas epilépticas y crisis originadas en este estadio. En resumen, la facilitación de la actividad epileptiforme tanto ictal como interictal durante el sueño *NoREM* se relacionaría a mecanismos de sincronización tálamo-corticales y su inhibición durante el *REM* a la disminución de la sincronización talámica y a la reducción tónica de la transmisión interhemisférica de las descargas (1, 2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EPILEPSIA Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

Existen varios trastornos del sueño que constituyen diagnósticos diferenciales de crisis epilépticas. Esta diferenciación puede en ocasiones ser particularmente difícil, debido a que en los fenómenos nocturnos la historia clínica es habitualmente muy limitada, no se observa en su integridad o simplemente no es presenciada por testigos si el paciente duerme solo, a lo que se debe agregar, en el caso de las crisis epilépticas la ausencia de aura.

Son numerosas las parasomnias que presentan dudas semiológicas con crisis epilépticas, principalmente frontolimbicas: trastornos del movimiento relacionados al sueño, crisis de pánico nocturnas, sonambulismo, pesadillas, trastorno conductual de *REM*, trastorno alimentario relacionado al sueño y sexomnia. En muchos de estos fenómenos hay manifestaciones clínicas similares, que incluyen automatismos del tipo pedaleo, miedo ictal, vagabundeo nocturno, despertares paroxísticos, automatismo oroalimentarios, conductas violentas y movimientos de tronco y extremidades (4).

Esta similitud en la presentación de eventos epilépticos y parasomnias puede deberse a la existencia de patrones motores innatos controlados por centros subcorticales (tronco y médula espinal), compartidos con los animales, que dan cuenta de necesidades de movilización y deambulación, expresión emotiva, conductas alimentarias, copulatorias y defensivas y de predación y que son liberadas de su control por distintos mecanismos, en un caso por descargas epilépticas, en otras por hipersincronías neuronales propias del sueño (5). Elementos diagnósticos claves en el caso de las epilépticas son su breve duración, estereotipia de las manifestaciones y por supuesto la existencia de eventos diurnos, en todo caso no siempre presentes (6). Los eventos parasómnicos son de mayor duración, tienen clara relación con algunas etapas particulares de sueño, lo que los lleva a una ubicación típica dentro del ciclo de sueño nocturno, aparición en grupos etarios específicos y episodios con elementos comunes, pero no tan estereotipados. En estos casos el estudio video polisomnográfico juega rol decisivo en la documentación diagnóstica. También es de utilidad el EEG cuando documenta actividad epileptiforme ictal o interictal (4, 7).

El síndrome de movimiento periódicos de extremidades corresponde a un trastorno del movimiento relacionado al sueño, predominantemente durante la primera mitad de la noche, que puede llegar a confundirse con crisis parciales motoras. Su presentación en salvas, periodicidad y asociación con síndrome de piernas inquietas durante la vigilia, en ausencia de actividad epileptiforme durante el registro polisomnográfico, permiten diferenciar esta condición de una epilepsia (4, 8).

El trastorno conductual del REM (TCR) es una parasomnia que se presenta principalmente durante la segunda mitad de la noche, ya que este estadio de sueño es más frecuente entonces (9). Es una condición que puede preceder por varios años a la aparición de una enfermedad neurodegenerativa (10). Se caracteriza por episodios de descontrol conductual, sólo durante el sueño y nunca en vigilia, generalmente muy violentos y que parecen corresponder al correlato motor de la actividad onírica. Los pacientes relatan sueños muy vívidos y si son despertados durante el episodio refieren un contenido onírico que está en relación con la actividad motora compleja y propositiva que presentaron. Frecuentemente se autoagreden o agreden al cónyuge. Estos episodios son de frecuencia variable, que va desde pocos al mes hasta varios por noche, con tendencia al incremento progresivo (9). Su diagnóstico es clínico pero requiere documentación video-polisomnográfica, precisamente en orden a descartar crisis epilépticas, en este caso especialmente crisis hipermotoras de lóbulo frontal.

Otras parasomnias, como el sonambulismo, terrores nocturnos y pesadillas, más frecuentes en niños, por su carácter episódico pueden también confundirse con crisis parciales complejas. Se distinguen de ellas por su falta de estereotipia, mayor duración y presencia de recuerdo, al menos fragmentado del episodio

Al igual que en el TCR la práctica de polisomnografía con video asociado es de gran valor para el diagnóstico diferencial.

Las crisis de pánico nocturnas se presentan en una proporción significativa de los pacientes con trastorno de pánico (18 a 45%). Si bien la mayoría de estas crisis se producen durante el día, en el 2.5% de los casos aparecen exclusivamente durante la noche. Son eventos de inicio brusco, de intenso miedo, con cambios físicos, principalmente autonómicos, sensación de muerte inminente, etc., que aparecen principalmente en las etapas *NoREM* superficiales (11, 12). El diagnóstico diferencial con crisis epilépticas se basa en la indemnidad de conciencia, la ausencia cambios electroencefalográficos y de eventos epilépticos mayores (crisis convulsivas generalizadas) y la historia de crisis de pánico diurnas en muchos casos.

Otro trastorno del sueño que puede llevar a confusión con crisis epilépticas es la cataplexia, síntoma relevante de la tétrada diagnóstica de la narcolepsia. Estos eventos corresponden a una súbita pérdida del tono postural, que puede ser completa, con desplome del paciente, o parcial, con caída de la cabeza o sensación de debilidad intermitente en las extremidades inferiores, temblor del mentón, etc. Este fenómeno se debe

a la activación durante la vigilia de los mecanismos inhibitorios del tono muscular, que aparecen normalmente durante el sueño REM. El principal problema se produce con las caídas asociadas a imposibilidad de hablar producto de la atonía, que pueden ser interpretadas como crisis epilépticas atónicas. La preservación de conciencia es aquí el elemento que conduce a diferenciar clínicamente este cuadro de un evento comicial, a que el paciente es capaz de recordar sin dificultades lo ocurrido. El segundo elemento diferenciador es la aparición de otros síntomas típicos de la narcolepsia como hipersomnolencia, parálisis del sueño o alucinaciones hipnagógicas. El último elemento a considerar es que frecuentemente las crisis cataplécticas son desencadenadas por estímulos emocionales, principalmente la risa, característica ausente en la epilepsia (13). Como en los trastornos anteriormente descritos, el electroencefalograma tampoco muestra actividad epileptiforme.

TRASTORNOS DEL SUEÑO QUE EMPEORAN LA EPILEPSIA: LA APNEA DE SUEÑO

Un porcentaje significativo de pacientes con epilepsia presenta hipersomnolencia, considerada en la gran mayoría de los casos sólo secundaria a los fármacos antiepilépticos (15). Sin embargo, ante este síntoma siempre debe indagarse por la presencia de trastornos del sueño asociados, entre los que destaca la apnea de sueño, por su frecuencia y por la relevancia que tiene para el control de la epilepsia. Se caracteriza por la presencia de repetidos episodios de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, habitualmente asociados a desaturación arterial de oxígeno, es una de las causas más frecuentes de excesiva somnolencia diurna (16). La prevalencia en adultos de 30 a 60 años es de 24% en hombres y 9% en mujeres (17) y es su elevada frecuencia la que explica, al menos en parte, la comorbilidad con epilepsia. Esta asociación fue descrita hace más de 30 años. En el grupo de pacientes con crisis nocturnas, cerca del 20% presenta apnea del sueño asociada, versus un 5% entre quienes no tenían crisis durante el sueño. En un grupo de 130 pacientes consecutivos con epilepsia se encontró una prevalencia de 30%, diagnosticada con estudio polisomnográfico (18).

De gran importancia, por su traducción clínica, es la frecuente observación que el tratamiento de la apnea del sueño lleva a un mejor control de las crisis y hasta su abolición, incluso sin cambios en el tratamiento anticonvulsivante. Existe significativa información en la literatura que postula que la apnea del sueño agrava o dificulta el control de la epilepsia, lo que debe tenerse especialmente presente en pacientes con crisis epilépticas predominantemente o exclusivamente nocturnas, toda vez que el tratamiento de la Apnea de Sueño lleva a un mejor control de la epilepsia (19, 20).

Se han propuesto como probables mecanismos la hipoxemia (que puede ser muy grave en la apnea de sueño) y la fragmentación del sueño secundaria a microdespertares evocados por los eventos apnéicos. Todo paciente con epilepsia, que presente hipersomnolencia y sea roncador, especialmente si tiene crisis nocturnas debe ser estudiado por descartar un trastorno respiratorio del sueño.

CICLO DE SUEÑO-VIGILIA Y CRISIS EPILEPTICAS

El conocimiento de la interacción entre ritmo circadiano y epilepsia cobra especial importancia en la comprensión de la fisiopatología de la epilepsia y tiene implicancias en su manejo clínico. Gowers en el año 1885 (41) describió la ocurrencia de crisis epilépticas generalizadas exclusivamente durante el sueño, en el 20% de estos pacientes, que se presentaban en dos peaks, uno dos horas después del inicio del dormir y otro entre las 3 y 5 AM (21). Posteriormente Janz notó que hasta el 45% de los pacientes con crisis tónico clónicas generalizadas tenía episodios nocturnos en el año 1962, basado en la observación que algunos pacientes epilépticos presentaban crisis predominantemente nocturnas (22).

EPILEPSIAS CON CRISIS PREDOMINANTE O EXCLUSIVAMENTE NOCTURNAS

Algunos síndromes epilépticos presentan crisis predominante o exclusivamente durante la noche. Estos episodios no se distribuyen homogéneamente en las distintas etapas del sueño, sino que se concentran en los estadios NoREM y están casi ausentes en el REM, lo que ha sido repetidamente descrito en la literatura; esto tiene que ver con los mecanismos sincronizantes del NoREM, arriba mencionados (23, 24). Las epilepsias del lóbulo frontal producen crisis durante el sueño más frecuentemente que otras epilepsias focales (25-27). En algunos tipos de epilepsia frontal la asociación de las crisis con el sueño es una característica relevante para diagnosticar el síndrome. En este grupo está la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, síndrome idiopático producido por una mutación genética de receptores nicotínicos de acetilcolina (28). Habitualmente comienza en la infancia y se presenta en brotes nocturnos, con crisis de corta duración que van desde un simple despertar hasta episodios con componente fundamentalmente motor (hipermotoras, tónicas o distónicas, rara vez clónicas) iniciadas poco después de comenzado el sueño. Se describen tras subtipos de crisis, diferenciación basada en la clónica y duración del evento (despertares paroxísticos, distonía paroxística y episodios de vagabundeo). Las crisis diurnas son ocasionales y las presenta sólo un cuarto de los pacientes (29).

Otra epilepsia relacionada con el sueño es la del área sensitivomotora suplementaria, caracterizada por postura distónica asimétrica de extremidades y tronco, en ocasiones sin compromiso de conciencia, elemento que lleva a plantear el diagnóstico de crisis psicogénicas. En estos tipos de epilepsia el electroencefalograma documenta muy esporádicamente actividad epileptiforme interictal y durante las crisis frecuentemente aparece sólo interferencia artefactual (21).

En la epilepsia del lóbulo temporal las crisis son menos frecuentes durante el sueño, si bien cuando las crisis se producen en esta etapa tienen mayores probabilidades de presentar generalización secundaria, condición que se observa durante las etapas de sueño NoREM. En la epilepsia temporal, la presencia de crisis predominantemente nocturnas sería más propia de aquellas de origen mesial ya que tanto las crisis neocorticales del lóbulo temporal

y como las parieto occipitales eran más frecuentes en vigilia (25, 30).

La epilepsia benigna con espigas centro temporales constituye el síndrome epiléptico focal más frecuente en niños, característicamente de muy buen pronóstico, con satisfactorio de las crisis con tratamiento médico. En más del 50% de los pacientes las crisis son exclusivamente del sueño y en el resto predominantemente nocturnas (31). El EEG es típico y se caracteriza por acentuado aumento de la actividad epileptiforme durante el sueño, incluso en ocasiones de presentación sólo en el sueño (32). El síndrome de *Landau Kleffner* se caracteriza por afasia adquirida o agnosia auditiva asociada a alteraciones electroencefalográficas activadas por el sueño. El 70% de estos pacientes presenta crisis de variados tipos (parciales motoras, tónico clónicas generalizadas, ausencias atípicas), en ocasiones nocturnas, que habitualmente desaparecen durante la adolescencia. El estudio electroencefalográfico es diagnóstico y muestra durante vigilia una actividad de fondo normal con espigas o complejos espiga onda, de predominio en regiones temporales, que aumentan significativamente durante el sueño y que se fragmentan o desaparecen durante el sueño REM. En algunos casos puede haber además descargas tipo espiga onda bilaterales durante más del 85% del sueño lento, igual que en el status epiléptico eléctrico del sueño (31).

La epilepsia con espiga onda continua durante el sueño lento, también llamada status epiléptico eléctrico del sueño, afecta a niños entre los 4 y 14 años y produce marcado compromiso cognitivo. Se asocia a varios tipos de crisis de predominio nocturno, que desaparecen durante la adolescencia. Las alteraciones electroencefalográficas varían de acuerdo al ciclo sueño vigilia, con descargas generalizada o focales durante menos del 25% del registro de vigilia y descargas generalizadas bilaterales continuas en más del 85% del sueño No REM, patrón que es interrumpido por el REM (31).

EPILEPSIAS CON CRISIS ASOCIADAS AL DESPERTAR

La presentación de crisis sistemáticamente relacionadas con el despertar constituye un importante elemento clínico que permite sospechar e incluso identificar algunos síndromes epilépticos. En este patrón circadiano los episodios aparecen habitualmente en las dos horas siguientes al despertar, comportamiento que se mantiene a lo largo de los años; es propio de epilepsias primariamente generalizadas, idiopáticas, con inicio en infancia o adolescencia, de curso generalmente benigno, como el Gran Mal del despertar, Mioclónica Juvenil y Epilepsia Ausencia; en estos síndromes, más del 90% de las crisis tónico clónica generalizadas aparecen en los primeros 10 a 90 minutos que siguen al despertar. Las crisis mioclónicas también predominan en este período mientras los episodios de ausencia no tienen una predominancia horaria tan marcada (22, 33).

EFFECTOS DE LA EPILEPSIA SOBRE EL SUEÑO

Los pacientes con epilepsia tienen frecuentemente alteraciones en la arquitectura de sueño. Varios mecanismos pueden invocarse como

productores de estas alteraciones: efecto directo de crisis nocturnas, de la epilepsia per se (independiente del tiempo de presentación de los eventos clínicos) o debido a la acción de los medicamentos anti-epilépticos (2). Estos cambios pueden verse tanto en epilepsias generalizadas como en focales, con o sin crisis nocturnas. Los pacientes pueden presentar disminución del tiempo total de sueño, aumento de la duración de los despertares y del sueño superficial así como significativa reducción del sueño REM. Sin embargo, los pacientes con crisis nocturnas frecuentes tienen una repercusión mayor, que incluye una significativa disminución de la proporción de sueño REM. Puesto que estos cambios en la arquitectura del sueño pueden aparecer también en pacientes sin terapia farmacológica, se estima que son secundarios a la epilepsia per se. No obstante esto también los fármacos anti-epilépticos contribuirían a distorsionar la arquitectura de sueño, sin embargo los efectos descritos para los distintos anti-epilépticos no son concordantes según lo descrito por distintos autores. La lamotrigina puede producir insomnio de magnitud clínicamente relevante, que lleve a la suspensión o reducción de la dosis (34). La fenitoína se asocia a disminución de la eficiencia, latencia de sueño y aumento del sueño superficial (etapas I y II NoREM), sin afectar significativamente otros estadios. La carbamazepina en cambio mejora la eficiencia de sueño, disminuye su fragmentación y aumenta el sueño delta (etapas III/IV NoREM) pero disminuye la densidad de los elementos fásicos del REM. El ácido valproico genera aparentemente menos alteraciones del sueño (35). El fenobarbital usado crónicamente acorta la latencia de sueño, aumenta las etapas profundas NoREM y disminuye el REM y la pregabalina por su parte aumenta el sueño delta en pacientes con epilepsia parcial e insomnio (2, 36).

EFFECTO DEL SUEÑO EN LAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES INTERICTALES

La privación de sueño es usada frecuentemente como método de activación del EEG en las epilepsias. Parte del incremento de la positividad en estos casos está dado simplemente por las mayores probabilidades de registrar sueño, estado que se sabe aumenta la frecuencia de descargas epileptiformes. El aumento de la actividad epileptiforme interictal durante el sueño, fue demostrado hace décadas, existiendo pacientes que tienen estas anomalías electroencefalográficas únicamente durante el sueño.

Existe aún controversia respecto de qué etapa del sueño NoREM incrementa en mayor grado las descargas, para algunos es principalmente el sueño delta (etapas más profundas del No REM) mientras para otros la mayor activación de las descargas se produce en las etapas superficiales (2, 24, 26, 27, 37).

Si bien el sueño contribuye incrementado la positividad de los EEG interictales, también introduce modificaciones que es conveniente tener presente al interpretar estos hallazgos. Así por ejemplo, el sueño NoREM aumenta significativamente la sincronización bilateral mientras el REM produce actividad epileptiforme interictal focal menos frecuente,

pero mejor localizada. En el sueño superficial suelen aparecer además elementos agudos de aspecto epileptiforme, considerados variantes normales, pero que pueden confundirse con actividad epileptiforme interictal patológica, como las espigas wicket, espigas positivas a 14-6

ciclos por segundo etc. o incluso con patrones pseudoictales como es el caso de la "variante psicomotora", actualmente mejor denominada descargas rítmicas temporales medias (48, 49).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chokroverty S, Montagna P. Sueño y epilepsia. En Chokroverty S. Medicina de los trastornos del sueño: Aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. Tercera edición. Barcelona: Saunders Elsevier, 2011, pp 499-529.
- Kotagal P, Yardi N. The Relationship Between Sleep and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15 (2):42-49.
- Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC editores. Principles and Practice of Sleep Medicine. Third ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000, pp 15-25.
- Tinuper P, Bisulli F, Provini F. The parasomnias: mechanisms and treatment. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 7:12-9.
- Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci.* 2005;26 Suppl 3:225-32.
- Godoy J. Capítulo: "Clínica y Diagnóstico de las epilepsias". En Nogales J., Donoso A., Verdugo R. editores, Tratado de Neurología Clínica, Editorial Universitaria, 2005, pp.
- Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:129-135.
- Aldrich MS, Guest editor. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurological Clinics. Sleep disorders I* Vol. 14 (3): 629-650, 1996.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep parasomnias. *Neurol Clin.* 1996;14(4):697-720.
- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013 Jan 21. pii: S1389-9457(12)00381-4. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.009. [Epub ahead of print].
- Craske MG, Lang AJ, Mystkowski MA, Zucker BJ, Bystritsky A, Yan-go F. Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder? *J Nerv Ment Dis* 2002;190:611-618.
- Craske MG, Tsao JC. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):173-84.
- Mitler M, Hajdukovic R, Erman M, Koziol J. Narcolepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1990; 7(1): 93-118.
- Foldvary-Schaefer N, Andrews ND, Pornsrinyom D, Moul DE, Sun Z, Bena J. Sleep apnea and epilepsy: who's at risk?. *Epilepsy Behav.* 2012;25(3):363-7.
- Foldvary-Schaefer N. Sleeps Complaints in Epilepsy: The role os Seizures, Antiepileptic Drugs ans Sleep Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002; 19(6): 514-521.
- Guilleminault C, Dement W. Sleep Apnea Syndromes and Related Sleep Disorders. En: Williams RL and Karacan I editores. *Sleep Disorders. Diagnosis and Treatment.* New York: John Wiley and sons, 1978, pp 9-28.
- 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* 328(17): 1230-1235, 1993.
- Foldvary-Schaefer N, Andrews ND, Pornsrinyom D, Moul DE, Sun Z, Bena J. Sleep apnea and epilepsy: who's at risk?. *Epilepsy Behav.* 2012;25(3):363-7.
- Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, Messenheimer JA. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnea. *Seizure* 1996; 5: 73 -8.
- Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, Kothare S, Montouris G. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(11):168-171.
- Dinner Dudley. Effect of Sleep on Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2002; 19(6):504-513.
- Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia* 1962; 3: 69 -109.
- Minecan D, Natajara A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002; 25(8): 56-61.
- Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 290 -7.
- Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies : practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998; 39 (2): 150-157.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of parcial seizures during the sleep-wake cycle. Differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56: 1453-1459.
- Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (1): 56-62.
- Steinlein OK, Kaneko S, Hirose S. Nicotinic acetylcholine receptor mutations. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- Scheffer IE. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy *Epilepsia* 41(8):1059-1060, 2000.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of parcial seizures during the sleep-wake cycle. Differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56: 1453-1459.
- Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(2):106-127.

32. Lüders H, Lesser R, Dinner DS, Morris HH. Benign focal epilepsy of childhood. En: *Epilepsy electroclinical syndromes*, Lüders H y Lesser R eds, New York: Springer-Verlag, 1987, pp 303-346.
33. Zambrelli E, Canevini MP. Pre- and post-dormitum epilepsies: idiopathic generalized epilepsies. *Sleep Med.* 2011;12 Suppl 2:17-21.
34. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40 (3): 322-325.
35. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54 (5): S16-24.
36. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav.* 2012 (4):422-5.
37. Bazil CW. Sleep and Epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13:171-175.
38. Westmoreland BF and Klass DW, Unusual EEG patterns. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1990; 7: 209-228.
39. Pedley TA. EEG patterns that mimic epileptiform discharges but have no association with seizures. En: C. Henry, editor. *Current Clinical Neurophysiology: Update on EEG and Evoked Potentials*. New York: Elsevier/North Holland, 1980, pp 307-336.
40. Santin J, Godoy J, Ríos L, Mesa T, Aranda L. Incidencia de variantes normales de aspecto epileptiforme en electroencefalogramas normales: Estudio prospectivo y revisión de la literatura. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.*, Oct 2003;41(4):281-290.
41. Gowers, R. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms & Treatment* W. Wood, 1885 .

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.