



Facultad de Medicina

# **ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA ESTRUCTURA DEL SUEÑO EN PACIENTES EPILÉPTICOS**

M<sup>a</sup> Teresa Barrón Harrison

TESIS DOCTORAL

2015



Publicaciones y  
Divulgación Científica

AUTOR: María Teresa Barrón Harrison

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer  
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de  
Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

<b>INDICE</b> .....	1
<b>1. Introducción</b> .....	9
<b>1.1. Sueño</b> .....	9
1.1.1. Definición del sueño .....	9
1.1.2. Macroestructura del sueño. Fases del sueño.....	10
1.1.3. Microestructura del sueño. Arousal .....	16
1.1.4. Fisiología del sueño .....	18
1.1.5. Los “sueños” .....	20
1.1.6. Función del sueño.....	21
<b>1.2. Consideraciones generales de los trastornos del sueño</b> .....	23
1.2.1. Clasificación de los trastornos del sueño.....	23
1.2.2. Trastornos de sueño que coexisten en los pacientes epilépticos.....	24
<b>1.3. Epilepsia</b> .....	32
1.3.1. Definiciones .....	32
1.3.2. Pronóstico de la epilepsia .....	34
1.3.3. Fisiopatología de la epilepsia .....	35
1.3.4. Alteraciones neuropsicológicas en los pacientes epilépticos .....	37
1.3.5. Cirugía de la epilepsia .....	38
1.3.6. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos .....	40
1.3.7. Epilepsia y sueño .....	46
1.3.8. Epilepsias relacionadas con el ciclo vigilia-sueño .....	47

<b>1.4. Fármacos antiepilépticos.....</b>	<b>61</b>
1.4.1. Elección de un fármaco antiepiléptico (FAE). Indicaciones .....	61
1.4.2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.....	62
1.4.3. Efectos de los fármacos antiepilépticos sobre la arquitectura del sueño y repercusión neuropsicológica.....	63
<b>1.5. Técnicas de estudio neurofisiológicas. Registro de la actividad bioeléctrica cerebral. ....</b>	<b>65</b>
1.5.1. Actividad bioeléctrica cerebral.....	66
1.5.2. Electroencefalograma basal.....	67
1.5.3. Video-Electroencefalograma.....	69
1.5.4. Electrocorticograma. Electrodo intracraneales.....	71
1.5.5. EEG continuo.....	71
1.5.6. Polisomnografía.....	72
1.5.7. EEG-Holter.....	73
1.5.8. Test de latencias múltiples y test de mantenimiento de la vigilia .....	74
1.5.9. Poligrafía respiratoria.....	75
1.5.10. Magnetoencefalografía .....	75
<b>2. Planteamiento y objetivos .....</b>	<b>76</b>
<b>3. Material y métodos .....</b>	<b>78</b>
3.1. Tipo de estudio epidemiológico .....	78
3.2. Población de estudio y muestra .....	79
3.2.1. Técnicas de muestreo.....	79
3.2.2. Criterios de selección .....	80
3.2.3. Grupos de estudio .....	81

3.3. Método de estudio .....	82
3.3.1. Polisomnografía nocturna .....	82
3.3.2. Recogida y análisis de datos .....	83
3.4. Análisis estadístico .....	88
3.4.1. Estadística descriptiva .....	88
3.4.1. Estadística inferencial .....	88
<b>4. Resultados .....</b>	<b>90</b>
4.1. Estudio I: Pacientes epilépticos estudiados globalmente .....	90
4.2. Estudio II: Pacientes epilépticos según el sexo .....	94
4.3. Estudio III: Pacientes epilépticos según la edad .....	100
4.4. Estudio IV: Pacientes epilépticos según la actividad paroxística epileptiforme.....	113
4.5. Estudio V: Pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico .....	117
4.6. Estudio VI: Pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico .....	119
<b>5. Discusión .....</b>	<b>137</b>
5.1. Arquitectura del sueño en pacientes epilépticos .....	141
5.2. Arquitectura del sueño en relación a la epilepsia <i>per se</i> .....	145
5.3. Arquitectura del sueño en relación al sexo .....	147
5.4. Arquitectura del sueño en relación al edad .....	148
5.5. Arquitectura del sueño en relación al tipo de actividad paroxística epileptiforme .....	151
5.6. Privación de sueño y epilepsia .....	153
5.7. Arquitectura del sueño en relación al tratamiento antiepiléptico .....	155
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>164</b>
<b>7. Bibliografía .....</b>	<b>167</b>

BZP: Benzodiazepina  
CAP: Patrón cíclico alternante  
CBZ: Carbamazepina  
CLB: Clobazán  
CZP: Clonazepán  
ECG: Electrocardiograma  
EEG: Electroencefalograma  
EMG: Electromiograma  
EOG: Electro-oculograma  
FAE: Fármaco antiepiléptico  
FAEs: Fármacos antiepilépticos  
FBM: Felbamato  
FI: Fase I de sueño  
FII: Fase II de sueño  
FIII-IV: Fase III-IV de sueño  
GBP: Gabapentina  
Hz: Herzios  
IES: Índice de eficacia de sueño  
ILAE: *International League Against Epilepsy* - Liga internacional contra la epilepsia  
LAT R: Latencia REM  
LAT S: Latencia de sueño  
LTG: Lamotrigina  
LEV: Levetiracetam  
No P: No paramétrico  
OXC: Oxcarbamazepina  
P: Paramétrico  
PB: Fenobarbital  
PHT: Fenitoína  
PNG: Pneumograma  
PR: Poligrafía respiratoria  
PRM: Primidona  
PSG: Polisomnografía  
REM: *Rapid eye movement*- movimiento ocular rápido  
S L-G: Síndrome de Lennox-Gastaut  
SAHS: Síndrome de apnea -hipopnea del sueño  
SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño  
TGB: Tiagabina  
TPM: Topiramato  
TPNE: Trastorno paroxístico no epiléptico  
VGB: Vigabatrina  
VPA: Ácido Valproico o Valproato



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Fisiología Humana  
y de Educación Física y Deportiva

**SALVADOR GONZÁLEZ BARÓN**, Catedrático Emérito de Fisiología Humana, Honorario del Departamento de Fisiología Humana y de la Educación Física y Deportiva, de la Universidad de Málaga

**CERTIFICA QUE:**

Doña María Teresa Barrón Harrison ha realizado en la Unidad Docente de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina del citado Departamento, y bajo su dirección, el trabajo de Tesis Doctoral titulado "ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA ESTRUCTURA DEL SUEÑO EN PACIENTES EPILÉPTICOS", que presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para ser expuesto y evaluado.

En Málaga, a 21 de Mayo de 2015

Fdo: Salvador González Barón

D<sup>a</sup> Francisca Rius Díaz, Profesora Titular de Bioestadística, del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, de la Universidad de Málaga

INFORMA

Haber realizado el seguimiento y supervisión de todos los aspectos metodológicos, como tutora, del trabajo realizado por Doña Maria Teresa Barrón Harrison "ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA ESTRUCTURA DEL SUEÑO EN PACIENTES EPILÉPTICOS", que presenta para obtener el grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para ser expuesto y evaluado.

En Málaga, a 29 de mayo de 2015



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Facultad de Medicina  
Departamento de Bioestadística

Fdo: Francisca Rius Díaz

La idea de realizar el presente estudio surgió tras numerosas guardias de sueño, que realicé junto a mis compañeros de residencia, durante mi formación en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

Esta tesis no hubiese sido posible sin el concurso, como director, del profesor Dr. D. Salvador González Barón. Con su trato tan humano, me transmitió una gran motivación por el conocimiento y la investigación científica. Sus lecciones, paciencia y perseverancia han sido inestimables a lo largo de todos estos años.

Mi sincero agradecimiento al Dr. Enrique Bauzano Poley, quien con sus enseñanzas y gran experiencia en la electroencefalografía y el sueño, resultaría crucial para el inicio del presente trabajo. Junto al Dr. Rodríguez Barrionuevo (*in memoriam*), neuropediatra, formaban un tándem de gran valía. En ese ambiente, aprendí a valorar la importancia del trabajo en equipo.

No quisiera dejar de mencionar a la Dra. María Núñez Castain. Sus consejos y amplia visión en neurofisiología, me hicieron crecer como persona y como profesional.

Mi agradecimiento a la Dra. Dña. Carmen Montes Gonzalo que me inició en el mundo de la investigación.

A la profesora Dra. Dña. Francisca Rius Díaz, del departamento de bioestadística, le agradezco su atención y sus consejos, siempre con gran amabilidad a lo largo de estos años.

*A mis padres.*

*A mi marido y mis hijos Alberto, Fernando y Laura.*

*Por su paciencia y por el apoyo incondicional, durante tantos años.*

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. SUEÑO

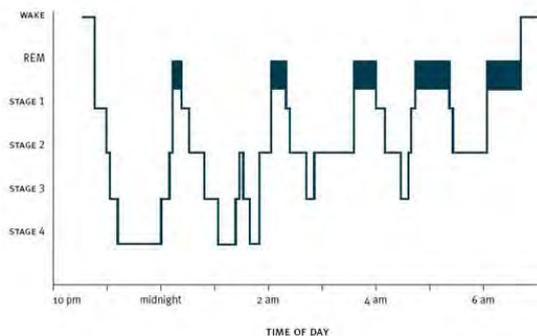
#### 1.1.1. Definición del sueño.

El sueño puede definirse como una conducta que se caracteriza por posturas estereotipadas de descanso, con ausencia o disminución de movimientos corporales, escasa respuesta a los estímulos externos de baja intensidad, duración limitada y reversibilidad del estado, lo que le distingue del coma (Culebras A, 1994; Rodríguez-Barrionuevo AC, 2000; Reinoso-Suárez 2005). El ser humano mantiene una alternancia rítmica entre dos estados claramente diferenciados entre sí, por sus características conductuales y fisiológicas, la vigilia y el sueño, y así se mantiene durante toda la vida. La oscilación entre estos dos estados sigue un ritmo circadiano, de 24 horas aproximadamente (Montes-Rodríguez CJ, 2006).

El sueño nocturno tiene una duración de 6 a 8 horas, momento en el que finaliza, y reaparece la vigilia espontáneamente. El sueño es una función fisiológica compleja, que requiere una gran integración cerebral, y durante el cual se modifican todos los procesos fisiológicos (Kandel E, 2001; Bauzano-Poley E, 2003). Hay que dormir no sólo para descansar. Durante el sueño se producen una serie de procesos como la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria (Eriksson S, 2011).

### 1.1.2. Macroestructura del sueño. Fases del sueño.

Loomis y colaboradores en 1937, describieron las cuatro fases del sueño no REM. En 1953, Aserinsky y Kleitman, identificaron el sueño paradójico o sueño REM. Tres años después Dement y Kleitman clasificaron las fases de sueño. En 1968, Rechtschaffen y Kales, establecieron los criterios para el análisis paramétrico de la arquitectura del sueño, mediante el cual se puede obtener una gráfica del sueño o hipnograma, que consiste en una representación del desarrollo temporal del proceso hípnic (Fig.1). Asimismo describieron los ritmos normales del sueño, que varían según la etapa del mismo, y que junto a las ondas fisiológicas conforman la macroestructura del sueño, que permiten la organización del mismo en fases (Rechtschaffen y Kales, 1968).



**Figura 1. Hipnograma**

El sueño se divide en sueño lento y sueño paradójico. El sueño lento o sueño no REM, constituye el 75-80-% de la duración del sueño, compuesto por 4 estadios o fases de sueño. Las fases de sueño 1 y 2 formarían el sueño lento superficial, y las fases 3 y 4, el sueño lento profundo. El sueño paradójico o sueño REM, constituye el 20-25 % del sueño completo.

La clasificación propuesta por la *American Academy of Sleep*, en 2007 (Urrestarazu E, 2013) divide el sueño no REM en tres etapas: N1-fase I del sueño superficial-, N2 -fase II del sueño superficial-, y N3 -fase III-IV, sueño profundo o sueño de ondas lentas- (Rocamora R, 2008).

El sueño nocturno se caracteriza por una alternancia cíclica entre sueño no REM y sueño REM, en la cual se suceden progresivamente las fases del sueño (López-Gomáriz E, 2004). En una noche de sueño nocturno, aparecen de 4 a 6 ciclos. En los primeros dos ciclos predomina el sueño de ondas lentas, que disminuye en ciclos posteriores. Y por el contrario, la proporción de sueño REM aumenta progresivamente desde el primer ciclo al último (Culebras A, 1994; Regal AR, 2009). Durante la transición vigilia-sueño, sueño no REM y sueño REM se modifican una serie de variables: la actividad motora, la percepción del medio ambiente, la reactividad ante estímulos externos, la capacidad cognitiva y mnésica (Gil- Marqués M, 1998; Kandel E, 2001).

El sueño del recién nacido se divide en dos grandes fases que se alternan entre sí, el sueño activo y el sueño quiescente. En el sueño activo se observan movimientos oculares rápidos, movimientos bruscos como apertura de los párpados, contracciones musculares, chupeteo, muecas y movimientos de partes acras de las extremidades. El electroencefalograma (EEG) muestra un patrón de bajo voltaje que sería el equivalente al sueño REM. El sueño quiescente equivale al sueño lento en etapas posteriores, que se caracteriza por escasos movimientos corporales, una respiración regular, tono muscular aumentado, y actividad cerebral lenta.

En el recién nacido a término, las fases del sueño se suceden de forma cíclica y se pueden observar hasta 20 ciclos de sueño. El sueño activo comprende el 50 % del tiempo total de sueño, y duermen de 16 a 18 horas diarias (Pin- Arboledas G, 2000). A medida que avanzan las semanas, la fase quiescente aumenta, y el sueño activo pierde vigor. Y la duración total del sueño decrece. La fase de sueño activo es de gran importancia en los primeros meses de vida, ya que interviene en el desarrollo de la corteza cerebral (Abril B, 2001).

Los grafoelementos fisiológicos del sueño no REM aparecen entre los 3 y 6 meses de vida. Al año, el sueño no REM está bien definido, y el sueño REM ocupa un 30% del total; duermen de 12-13 horas. A los dos años el patrón de sueño es similar al del adulto (Bové- Ribé A, 2000). Entre los 4 y 6 años, se inicia el sueño monofásico nocturno, con una media de 11 horas, que disminuye a 9 horas a los 14 años (Bauzano-Poley, 2003).

Las funciones cerebrales, entre las que se encuentra el sueño, presentan variaciones a lo largo de la vida. Durante la vida adulta, en líneas generales, la arquitectura del sueño permanece con pocas variaciones, y vuelven a presentar otra vez modificaciones importantes durante el envejecimiento (De la Calzada MD, 2000).

Los datos polisomnográficos del anciano normal revelan una alteración global del sueño, tanto de la cantidad como de la calidad del sueño, y con mayor fragmentación del mismo (Romero O, 2000; Herrera –Guzman I, 2004). El número de acontecimientos fásicos (husos de sueño, complejos K u ondas agudas del vértex) disminuye con la edad (Culebras A, 1994).

*Durante la fase I del sueño superficial o N1,* se perciben la mayoría de los estímulos, auditivos y táctiles, que suceden a nuestro alrededor. El sueño en fase I es poco reparador. En esta fase de sueño, la actividad cerebral combina el patrón alfa - menos del 50% del trazado- con actividad theta de baja amplitud. El tono muscular está disminuido en relación con la vigilia y aparecen movimientos oculares lentos (Tirapu-Ustárroz J, 2012). Este es el periodo de adormecimiento o somnolencia, que comienza tras unos 5- 10 minutos de asumir una postura cómoda (Manni R, 1990). La fase I tiene una duración de pocos minutos, ocupando del 1 al 5 % del tiempo total del sueño (Olmos G. de Alba G, 2003).

*En la fase II del sueño lento superficial o N2,* se produce una desconexión del entorno, lo que facilita la conducta de dormir (Montes-Rodríguez CJ, 2006). El tono muscular es menor que en la fase I. Este es el estadio más abundante en el transcurso de la noche, y ocupa aproximadamente el 45-55 % del sueño nocturno. Es la fase de sueño confirmada, según muchos autores. Este sueño es parcialmente reparador (Tirapu-Ustárroz, J 2012). La actividad mental se caracteriza por pensamientos de corta duración y poca complejidad, sin retención en la memoria.

Son característicos de esta fase los “husos de sueño” y las ondas agudas del vértex, que aparecen sobre una actividad de base que predomina el ritmo theta. La actividad sigma o “husos de sueño” se caracteriza por una actividad oscilatoria, de 12 a 16 Herzios (Hz), de ondas de 10 microvoltios o mayor amplitud. Aparecen en las regiones fronto-centrales, en forma de brotes episódicos con una duración de 1-2 segundos. Los valores normales de densidad se encuentran alrededor de 3,5 episodios por minuto de fase de sueño II (Bové -Ribé A, 2000).

Las ondas agudas del vértex son bifásicas, esporádicas, de predominio electronegativo de gran amplitud - igual o mayor a 75 microvoltios- localizadas en el vértex. Su campo eléctrico se extiende bilateralmente, registrándose de forma simétrica en ambos hemisferios. La combinación de una onda aguda del vértex con actividad sigma se denomina complejo K (Rechtschaffen y Kales, 1968). Tanto las ondas agudas del vértex como los complejos K aparecen espontáneamente, o tras un estímulo acústico durante el sueño.

*El sueño lento profundo, fase III-IV o N3*, ocupa el 20-25 % del sueño nocturno en un adulto joven. El sueño de esta fase es esencial para que la persona descanse, y se produzca una restauración física y psíquica del organismo. Durante la fase III, el bloqueo sensorial se intensifica, lo que indica una mayor profundidad de sueño, y es aún mayor en la fase IV. Si una persona se despierta en esta fase, se encuentra confusa y desorientada. El tono muscular es más reducido que en fase II (Culebras A, 1994). Aunque no es la fase típica de los “sueños”, en algunas ocasiones pueden aparecer, en forma de imágenes, luces, figuras (Tirapu-Ustárroz J, 2012).

*La fase III*, ocupa el 3-8% del sueño, que se caracteriza por la aparición en orden creciente de ondas lentas, menores de 4 Hz y amplitud mayor de 75 microvoltios. Disminuye la actividad sigma en este estadio aunque se puede observar ocasionalmente, y desaparecen las ondas del vértex (Rechtschaffen y Kales, 1968). La actividad cerebral de *la fase IV* es más lenta, predomina de actividad delta, las ondas lentas menores de 2 Hz y mayores 75 microvoltios. Los “husos de sueño” son prácticamente inexistentes en esta fase.

*Durante el sueño REM* se producen los “ensueños típicos”. La actividad bioeléctrica cerebral de esta fase es rápida, con actividad de frecuencias mixta y de baja amplitud. No aparecen complejos K, ni “husos de sueño”. Se asemeja al de vigilia por lo que se denominó sueño paradójico. Durante el sueño REM se pueden observar “ritmos theta hipocámpicos”, caracterizados por ondas sinusoidales de 5-10 Herzios (Hz) de frecuencia, en regiones parieto-temporales. También se observan “ondas agudas ponto- geniculo- occipitales” que aparecen ocasionalmente, precediendo a los movimientos oculares rápidos, son descargas rítmicas de bajo voltaje, de 1 a 3 segundos de duración.

El sueño REM ocupa el 20-25 % del sueño total en el adulto. Aparece por primera vez aproximadamente a los 90 minutos de haber conciliado el sueño. La respiración cambia de ritmo, y las frecuencias respiratoria y cardiaca experimentan fluctuaciones. El umbral del despertar es menor que en el sueño profundo. En el sueño REM se identifican diversos fenómenos que se clasifican en tónicos y fásicos. Los tónicos se presentan a lo largo de todo el sueño REM, y los fásicos se presentan de forma intermitente. La actividad motora está inhibida de forma mantenida y generalizada, a excepción de la musculatura ocular, la respiratoria y del oído interno, siendo este un fenómeno tónico, al igual que la tumescencia del pene. De forma fásica, pueden aparecer pequeñas contracciones, de muy breve duración y poca intensidad, en manos o pies, particularmente en los lactantes (Gil- Marqués M, 1998). Aparecen movimientos rápidos oculares conjugados, en los planos horizontal, y vertical fundamentalmente, de pocos segundos de duración.

### 1.1.3. Microestructura del sueño. Arousal.

*El patrón cíclico alternante* (CAP) descrito por Terzano en 1985, (Terzano GM, 1985) consiste en una oscilación a niveles microestructurales del sueño, en forma de episodios de despertar o *arousal* transitorios, que ocurren durante el sueño no REM. Incluyen grafoelementos periódicos como los complejos K o husos de sueño, que sería la fase A, más próximos a la vigilia. Y una fase B, más resistente al estímulo despertar, formada por la actividad cerebral de base, correspondiente a cada estadio de sueño. La tasa de CAP es una medida de la inestabilidad y fragmentación del sueño (Palomino A, 1998; López- Gomáriz E, 2004). El *arousal* es un fenómeno de gran interés en el estudio del sueño, por su papel en la arquitectura y microestructura del sueño, que constituye un indicador objetivo de la calidad del sueño. Es un indicador de su continuidad, por lo tanto si se produce de forma reiterada, tendrá una repercusión durante la vigilia, en forma de cansancio, excesiva somnolencia diurna y alteración del rendimiento (Beneto-Pascual A, 1998; Garcia-Jiménez MA, 1999).

### 1.1.4. Fisiología del sueño

Los mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos implicados en el sueño son de una gran complejidad (Kandel E, 2001; Reinoso- Suárez 2005). Y aunque no se puede simplificar a unas cuantas estructuras, vamos a exponer de forma resumida dichos procesos. Además, continuamente hay nuevas aportaciones científicas que modifican, al menos parcialmente, interpretaciones precedentes.

Las estructuras que se consideran que forman parte del sistema reticular ascendente de activación (Reinoso- Suárez F 2005), responsables de la vigilia y del despertar son: a) Los grupos serotoninérgicos del tronco del encéfalo, situados en el rafe o fuera del rafe. b) Los grupos aminérgicos del tronco del encéfalo rostral: locus coeruleus-noradrenérgico-, y dopaminérgicos del mesencéfalo ventral – sustancia negra y área tegmental ventral. c) Las neuronas histaminérgicas y orexinérgicas del hipotálamo posterior. d) Grupos de neuronas colinérgicas del istmo pontomesencefálico: núcleos tegmentopedunculopontino y laterodorsal y complejo del locus coeruleus. e) Neuronas glutamatérgicas que se encuentran en los tegmentos pontino y mesencefálico y el hipotálamo lateral y posterior.

*El estado de vigilia* es mantenido por la actividad tónica del sistema reticular ascendente de activación, que actúa sobre el tálamo y la corteza cerebral, y que mediante efectos directos e indirectos facilitan el funcionamiento cortical (Reinoso-Suárez F, 1976; Artieda J, 1979). Asimismo, se produce una influencia de la corteza sobre el tálamo. Por otro lado, esta actividad es reforzada por los estímulos sensoriales que llegan a la sustancia reticular (Reinoso-Suárez F, 1997).

Diferentes regiones del hipotálamo participan en la regulación de los estados de vigilia y sueño (Kandel E, 2001). De tal modo, que la estructura que se considera más implicada en el inicio de la vigilia es el hipotálamo posterior (Reinoso- Suárez 2005; Del Cid-Pellitero E, 2007). Se postula que las neuronas promotoras de la vigilia y del sueño se inhiben unas a otras, dando como resultado una vigilia y un sueño estable (Reinoso- Suárez 2005).

El sueño se produce por la acción de múltiples factores asociados (Reinoso-Suárez F, 1994; 1999). *El sueño no REM* aparece a medida que se “apagan” los sistemas mantenedores de la vigilia y se “activan” los generadores del sueño. Fué von Economo, el primero que indicó una estructura encefálica, como responsable del sueño y que relacionó con el hipotálamo anterior (von Economo, 1918). Posteriormente, se han ido conociendo numerosos datos que demuestran la importancia del prosencéfalo basal en la organización del sueño no REM, siendo el área preóptica ventrolateral del hipotálamo anterior, una estructura fundamental (Shering 1996; Salín-Pascual RJ, 2004; Reinoso, 2005).

El prosencéfalo basal no es la única estructura implicada en el sueño no REM, ya que se conoce la influencia de la proyección tálamo- cortical en el establecimiento del sueño no REM (Morrison RS, 1942) responsable de los “husos de sueño” (Kandel E, 2001; Steriade M, 2005; Valencia M, 2013) y las ondas lentas (Reinoso- Suárez F, 1999; Núñez-Molina A, 2004). También intervienen activamente en la organización del sueño no REM, las neuronas del tronco de encéfalo, concretamente las que forman el tegmento pontino-caudal (Zarranz JJ, 1971; Forcadas MI, 1994); y predomina la actividad gabaérgica (Urrestarazu E, 2013). Durante el sueño no REM se producen movimientos oculares lentos e intermitentes, y hay un predominio del sistema nervioso parasimpático (Hennessy MJ, 2000).

Algunos autores atribuyen la iniciación del sueño REM a un mecanismo fundamentalmente colinérgico (Riemann D, 1994), además existe aumento de la actividad gabaérgica, serotoninérgica y glutamatérgica (Urrestarazu E, 2013). Parece que una estructura, la región ventral del núcleo reticular oral del puente, permite que se produzcan simultáneamente y armónicamente todas las manifestaciones bioeléctricas que caracterizan el sueño REM.

Diversos estudios han relacionado las estructuras troncoencefálicas con cada una de las manifestaciones que caracterizan el sueño REM (Reinoso- Suárez 2005). a) La atonía parece depender del tegmento pontino dorsolateral y el núcleo reticular bulbar magnocelular. b) La actividad ponto- genículo- occipital, depende del núcleo pedúnculo-pontino. c) Del EEG de bajo voltaje y alta frecuencia son responsables el núcleo pedúnculo-pontino y la formación reticular pontomesodiencefálica (Kandel E, 2001). d) Los movimientos oculares rápidos, parecen ser responsables la formación reticular medial del puente, así como del núcleo periaabducens y el núcleo prepósito del hipogloso, entre otras estructuras. e) En la generación del ritmo theta hipocámpico participan el núcleo reticular oral del puente (De la Roza C, 2000), actuando a través del hipotálamo lateral y posterior y del prosencéfalo basal (Nuñez A, 1991).

El sueño es un proceso rítmico y activo, que se refleja en el consumo de oxígeno cerebral, siendo mayor, durante el sueño REM (Culebras A, 1994; Montes-Rodríguez CJ, 2006). Varios neuropéptidos han sido implicados en el sueño (Busek P, 2000; Del Cid-Pellitero E, 2007; Prospéro-García O, 2009). En particular, los producidos en el hipotálamo, que incluyen a la galanina, la orexina y la hormona concentradora de melanina (Sakurai T, 2012; Tirapu-Ustárrroz J, 2012).

*El mantenimiento del ciclo vigilia- sueño* depende del ritmo circadiano. Para que el organismo esté sano, sus funciones deben variar rítmicamente, como los ritmos circadianos hormonales, función cardíaca, respiratoria, neuronal, y sueño-vigilia, entre otros. La melatonina, es una de las moléculas reguladoras más primitivas, y representa un sistema sincronizador endógeno para los ritmos endocrinos y no endocrinos (Escames G, 2009). Existen ciertas estructuras neuronales en la región supraquiasmática, que actúan como marcapasos circadiano endógeno (Lydic R, 1980), y que modulan el ritmo circadiano de la secreción de melatonina (Velluti RA, 2005; Escames G, 2009).

### 1.1.5. Los “sueños”

Los “sueños” o ensueños han sido objeto de múltiples interpretaciones a lo largo de la historia, creándose mitos, leyendas, y teorías psicológicas sobre los mismos. Los sueños constituyen una experiencia humana universal y suponen un reto para su estudio desde la neurociencia. Es una capacidad cognitiva, que se va desarrollando a medida que evoluciona y madura el cerebro (Medrano- Martínez P, 2014). La conciencia de los sueños es muy similar a la conciencia en el estado de vigilia, aunque hay varias diferencias: la voluntad, la autoconciencia y la reflexión, existiendo una considerable variabilidad entre los sueños individuales (Tirapu-Ustárriz J, 2012).

Es bien conocido que los “sueños” se producen en la fase de sueño REM, aunque, algunos sueños se producen durante la fase no REM. Los “sueños” que se producen en fase REM son más intensos, más vívidos, con mayor carga emocional. En la generación de los ensueños participan los núcleos pontinos del tronco cerebral que desencadenan el sueño REM, estructuras del sistema límbico y varias áreas neocorticales (Medrano- Martínez P, 2014). La acetilcolina parece desempeñar un papel primordial, asociada a la activación cortical y sincronización de diferentes áreas cerebrales.

### 1.1.6. Función del sueño

Durante la vigilia y el sueño REM predomina una actividad cerebral con frecuencias rápidas, las cuales se consideran que contribuyen al procesamiento de la información en la corteza cerebral. Durante las fases de sueño II y III-IV, dicha actividad se va enlenteciendo progresivamente. Estas ondas lentas de la actividad cerebral se han asociado a un cambio en la forma de procesamiento de la información (Núñez-Molina A, 2004).

El sueño lento profundo posee una función restauradora del cerebro, y se ha correlacionado con ciertos tipos de aprendizaje. Se produce un incremento de las funciones inmunitarias, y se ha asociado a modificaciones metabólicas neuronales (Romero O, 2000; Bauzano-Poley, 2003). Asimismo se ha observado un aumento de la secreción de la hormona del crecimiento (Kargi AY, 2010). La administración de dicha hormona, en personas mayores, no se ha asociado a un aumento del sueño lento profundo (Ho KY, 1987), aunque no se descarta que la disminución del sueño profundo pueda provocar una disminución de la hormona del crecimiento (Kargi AY, 2013; Reed ML, 2013).

El sueño lento profundo, aumenta después del ejercicio, si el sujeto tiene hambre, y en circunstancias con marcada demanda metabólica. Su privación afecta a las funciones cognitivas y físicas (Valdizán JR, 2005).

Diversos neurofactores tróficos del sistema nervioso central facilitan los fenómenos plásticos como la eficiencia sináptica, fundamental para la adquisición de nueva información. Algunos autores sugieren que durante la vigilia, hay una actividad cerebral que permite la formación de nuevas sinapsis, por efecto del aprendizaje (Tononi G, 1998). Y el enlentecimiento y la sincronización de la actividad bioeléctrica cerebral, que ocurre durante el sueño no REM, permite una reducción en la cantidad de sinapsis, por lo que la función del sueño no REM sería conservar la homeostasis sináptica (Montes-Rodríguez CJ, 2006).

Durante el sueño REM tienen lugar procesos neuroendocrinos, de transmisión neuronal, así como de síntesis proteica, que pueden ser significativos en la correcta integración de los diferentes sistemas que operan en el sistema nervioso central (Bauzano- Poley E, 2003; Montes-Rodríguez CJ, 2006). En términos genéricos, se sostiene que los “sueños” o ensueños poseen una función de aprendizaje, consolidación de la memoria, y reparación física y mental. Según diversos estudios, concluyen que el cerebro evalúa los recuerdos durante el sueño, y retiene preferentemente aquéllos que considera más importantes (Tirapu-Ustárrroz J, 2012).

Por otro lado, el medio ambiente tiene una función crucial en la expresión del sueño, así que el medio modificará el sueño en la medida que el genoma lo permita. La diversidad en la expresión del sueño puede estar muy relacionada con el polimorfismo genético (Prospéro-García O, 2009).

### 1.2. CONSIDERACIONES GENERALES DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño representan un problema significativo de salud pública en todo el mundo, con consecuencias diurnas, que impiden que un número elevado de personas alcancen la máxima capacidad funcional global. Los trastornos de sueño son frecuentes en la población en general (Urrestarazu E, 2013), por tanto, en los pacientes epilépticos. Por esta razón sería necesario prestar atención a estos trastornos y elegir el tratamiento antiepiléptico adecuado (Regal AR, 2009). Los problemas del sueño se han asociado con un mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica, cambios de humor, problemas de comportamiento, así como mayor vulnerabilidad al consumo de drogas y alcohol. Asimismo se ha relacionado con accidentes de tráfico y laborales, absentismo laboral y un peor rendimiento en el trabajo (Rodríguez-Muñoz A, 2008). No consideramos pertinente comentar todos los trastornos del sueño, solo se hará una referencia a aquellos que tienen relación con el tema de estudio.

#### 1.2.1. Clasificación de los Trastornos del sueño

*La primera clasificación* de los trastornos del sueño y del despertar, en 1979, fue realizada desde un punto de vista esencialmente clínico. En 1990 se presentó una nueva clasificación basada en los mecanismos fisiopatológicos, y en los aspectos etiológicos, ICSD-1 de 1990 (Rochester MN, 1990), y revisada en 1997. Una nueva clasificación, propuesta en 2005 (ICSD-2), vuelve al diagnóstico clínico tradicional. El libro de esta nueva clasificación describe cada trastorno del sueño, siendo más un libro de referencia que una clasificación (Gallego J, 2007).

*La clasificación ICDS-2* incluye algunos síndromes epilépticos que se manifiestan durante el sueño, o predominantemente durante el sueño, como la epilepsia nocturna del lóbulo frontal, la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, epilepsia mioclónica juvenil, crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar, epilepsia parcial compleja del lóbulo temporal, el síndrome de Landau-Kleffner y el síndrome de puntas-ondas continuas durante el sueño (Gallego J, 2007).

### **1.2.2. Trastornos del sueño que coexisten en los pacientes epilépticos**

En las últimas décadas, los estudios han demostrado una importante asociación entre las alteraciones del sueño y la epilepsia (Teijeira- Azcona, 2014; Madeleine M, 2015). La prevalencia de trastornos del sueño, realizados mediante cuestionarios subjetivos que analizan la calidad del sueño en los pacientes con epilepsia focal (De Weerd A, 2004) o epilepsia generalizada, demuestran mayores alteraciones del sueño en los pacientes epilépticos, en relación a los grupos control. Algunos estudios demuestran hasta tres veces más (Van Golde E, 2011; Matos G, 2013). En pacientes adultos con epilepsia parcial se demuestra que un 34 % tenían diagnosticado un trastorno del sueño (Xu X, 2006).

En los pacientes con epilepsia, tanto en niños como en adultos, los trastornos del sueño afectan negativamente al comportamiento durante el día, y a la cognición, independiente de la frecuencia de las crisis (Parisi P, 2010; van Golde E, 2011). Los trastornos concomitantes del sueño pueden afectar a la arquitectura del sueño (Zucconi M, 2001; Becker DA, 2004, Miano, 2004), y consecuentemente pueden provocar una privación de sueño.

Un trastorno del sueño leve o moderado puede provocar deterioro del control de las crisis, originando epilepsias refractarias (Bazil CW, 2002; Bazil CW, 2004 Sep), mientras que un trastorno grave puede desencadenar la primera crisis en un individuo predispuesto (Devinsky O, 1994; Peraita R, 1998). La privación de sueño puede desencadenar crisis epilépticas, sobre todo en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (Grigg-Damberger MM, 2014). Se ha demostrado que las crisis epilépticas mejoran tras el control de los trastornos del sueño que coexisten en un paciente epiléptico (Beran RG, 1999; Rocamora R, 2008).

Se han intentado encontrar predictores para la aparición de problemas de sueño en los pacientes epilépticos. En los adultos se ha relacionado con el tratamiento antiepiléptico de primera generación, predominio de crisis nocturnas, falta de control de las crisis, ansiedad comórbida o depresión. Y en los niños, los trastornos del sueño están asociados con una menor edad, menor coeficiente intelectual, escaso control de las crisis, epilepsia sintomática y un mayor número de fármacos antiepilépticos (van Golde E, 2011).

*La hipersomnias o excesiva somnolencia diurna* se trata de un trastorno que predispone al sueño diurno en situaciones involuntarias o inapropiadas, no atribuible a alteraciones del sueño nocturno ni a cambios del ciclo circadiano. La excesiva somnolencia diurna afecta aproximadamente al 5-10 % de los pacientes que acuden a una unidad de sueño (Bové- Ribé A, 2000). Tiene como consecuencias, dificultad para la concentración y pérdida de memoria (Peraita-Adrados R, 1999; Rocamora R, 2011). La hipersomnias fisiológica, puede estar relacionada con la edad, o con el embarazo (Gallego J, 2007). La hipersomnias causada por patologías, puede ser primaria o secundaria. Las hipersomnias primarias son el síndrome de narcolepsia- cataplejia (Gallego J, 2007; De Vicente Álvarez-Manzaneda EE, 2008), la hipersomnias idiopática (Martins-da-Silva A, 2014) y la hipersomnias recurrente (Regal AR, 2009). En estos pacientes se recomienda una valoración psicopatológica (Teijeira - Azcona A, 2012).

La queja más frecuente de los pacientes epilépticos es la excesiva somnolencia diurna (Schvarts V, 2013; Klobucnikova K, 2105), que se demuestra incluso en niños con epilepsia en remisión (Palm, 1992). Está descrita en el 85% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, con mayor somnolencia diurna en los pacientes con epilepsia refractaria (Zanzmera P, 2012). Se ha demostrado una mejoría de la somnolencia diurna tras la cirugía de la epilepsia (Machline Carrion MJ, 2010). Las causas de la excesiva somnolencia diurna pueden ser el efecto agudo de las crisis durante el sueño, el efecto crónico de la epilepsia sobre la arquitectura del sueño, el uso de politerapia, y la coexistencia de un trastorno primario del sueño (Malow BA, 1997; Folvary-Schaefer N, 2001; Bazil CW, 2003 Oct). La narcolepsia es un trastorno del sueño que puede coexistir en pacientes con epilepsia (Matos G, 2013).

*El insomnio* es el trastorno del sueño más frecuente en la población general, puede ser agudo o de evolución crónica (Bauzano- Poley E, 2003; Regal AR, 2009). Se trata de un trastorno con dificultad persistente para conciliar el sueño, mantenimiento del sueño y/o despertar precoz; a pesar de disponer de condiciones adecuadas para el sueño. El insomnio de corta duración o agudo, suele ser inferior a tres meses, se origina por causas externas al organismo, su prevalencia se estima del 15-20% en la población adulta. El insomnio crónico se debe a causas intrínsecas del organismo (Gallego J, 2007), se estima una prevalencia del 10% (Smith MT, 2002). Para el diagnóstico de insomnio es necesario uno de los siguientes síntomas diurnos: cansancio; dificultad para la atención y la concentración; trastornos de la memoria; cambios en el rendimiento socio-laboral en adultos y escolar en los niños; alteraciones del ánimo o del carácter; somnolencia; disminución de la motivación o iniciativa; aumento de errores en el trabajo o conducción; síntomas somáticos como tensión muscular o cefalea; preocupación, obsesión o miedo en relación al sueño. En los niños es necesario la descripción de un observador (Gallego J, 2007; Miano S, 2014).

El insomnio aumenta con la edad. Se ha descrito un predominio en mujeres, y se ha relacionado con una mayor ansiedad y depresión (Weske G, 2001; Voderholzer U, 2003). Los estudios basados en cuestionarios sugieren una alta prevalencia del insomnio en las personas con epilepsia, 24% - 52% (Abad- Alegria, F, 1997; Van Golde EGA, 2011; Vendrame M, 2013), que varía en función del tratamiento antiepiléptico (Piedad J, 2012). El insomnio es un predictor de la calidad de vida de estos pacientes (Shvarts V, 2013)

*El Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS)* tiene una alta prevalencia, en la población general - entre el 2% en mujeres y el 4% en hombres-. Mediante criterios polisomnográficos se definieron tres tipos de apneas del sueño: central, obstructiva y mixta. Los síntomas principales son durante el día hipersomnia, y durante el sueño, ronquidos y pausas respiratorias repetidas. Se han descrito diferencias en determinadas características clínicas, de sueño y de funciones autonómicas entre los pacientes sin hipoxemia, en relación a los pacientes con hipoxemia (Palma JA, 2014). El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), consiste en episodios repetidos de obstrucción al flujo aéreo en la vía aérea alta, completa en el caso de las apneas, e incompletas en el caso de las hipopneas. Un estudio demuestra que, mientras que el sensor nasal indicaba un cese del flujo respiratorio total, la obstrucción faríngea no era completa, valorada mediante una faringolaringoscopia, durante el estudio de una polisomnografía (Iriarte J, 2013). El SAOS es una patología muy frecuente, que afecta a un 2-5% de la población mayor de 30 años. La obesidad es el principal factor de riesgo (Poza-Aldea JJ, 2005; Sans-Capdevila O, 2008). Asimismo, la resistencia laringea se ha relacionado reflejamente al tono bronquial (González-Barón S, 1989).

Existe una frecuente comorbilidad entre epilepsia y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Un 4% de los pacientes con SAOS tienen epilepsia (Beran RG, 1999). Esta asociación, epilepsia y síndrome de apnea-hipopnea del sueño, puede interactuar negativamente, y de manera recíproca (Bazil CW, 2000). Por otro lado, el SAOS se asocia, con frecuencia, con movimientos periódicos durante el sueño, siendo imprescindible en estos casos, el estudio polisomnográfico (Iriarte J, 2000).

En los pacientes adultos epilépticos con factores de riesgo y marcadores para el SAHS (sexo masculino, sobrepeso, ronquido, y excesiva somnolencia diurna) es imprescindible una anamnesis dirigida y un estudio de video-polisomnografía-pulsioximetría. El tratamiento del SAOS mejora significativamente las crisis en los pacientes con epilepsia (Ezpeleta D, 1998; van Golde E, 2011).

El SAHS provoca una disminución de la calidad del sueño, con fragmentación excesiva del mismo, predominio de los estadios superficiales, en detrimento del sueño lento profundo y del sueño REM. Como consecuencia, se produce una privación crónica de sueño. La falta de sueño se ha asociado al aumento la colapsabilidad de la vía aérea superior (Beran RG, 1999) así como a una modificación del umbral del dolor (Prados G, 2012). Asimismo, se ha descrito constricción laríngea (Lara JP, 2002) y aumento de la frecuencia cardiaca tras la estimulación de los núcleos parabraquiales mediales (Dawid Milner MS, 2001), regiones que parecen ser núcleos de relevo de las vías ascendentes nociceptivas (Prats A, 2006).

*El síndrome de piernas inquietas (SPI)* se caracteriza por una sensación desagradable en las piernas, con la necesidad irresistible de moverlas (Llaneza-González MA, 2009). Con el paso del tiempo, los síntomas aumentan durante el día, y pueden afectar a los miembros superiores (Jáuregui-Barrutia A, 2010). Empeoran al anochecer, dificultando la conciliación del sueño. Si aparecen durante el sueño, provocan microdespertares y desestructuración del sueño (Hornyak M, 2005; Gallego J, 2007), con despertares frecuentes, debido al movimiento periódico de extremidades, y que ocurre en el 80 % de los pacientes (García-Jiménez MA, 1999). El diagnóstico es clínico. Su prevalencia es del 5-10%, ligeramente más frecuente en mujeres y en edades avanzadas (Pérez- Romero T, 2007).

Puede ser idiopática, secundaria a patologías crónicas, o a situaciones fisiológicas como el embarazo. Algunos medicamentos pueden agravar los síntomas. Asimismo se produce cansancio matutino y excesiva somnolencia diurna en los casos más graves. La etiopatogenia se atribuye a un trastorno del sistema nervioso central, que involucra a la transmisión dopaminérgica, a nivel subcortical y especialmente medular (Jáuregui-Barrutia A, 2010). Es frecuente la asociación de la epilepsia con el síndrome de piernas inquietas o con los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (Matos G, 2013). Diversos estudios demuestran una frecuencia del 15 -17% en pacientes epilépticos (van Golde E, 2011).

Otros trastornos del sueño que coexisten con la epilepsia son las parasomnias. *Las parasomnias* representan episodios de activación del sistema nervioso central, que implican al sistema motor, al sistema nervioso vegetativo y/o funciones psíquicas con semiología afectiva (Peraíta-Adrados R, 1998; 2005), provocando alteraciones conductuales durante el sueño. La prevalencia de las parasomnias es mayor en la edad pediátrica (Kothare SV, 2010). Los factores etiológicos principales varían según la edad de aparición, siendo en la niñez, los factores de tipo genético y madurativo de primordial importancia. Si se presentan en la edad adulta, se deben considerar posibles factores orgánicos (Vela- Bueno, 1998). El diagnóstico clínico se completa con el video-polisomnograma, para tipificar la parasomnia, y para realizar un diagnóstico diferencial con una crisis epiléptica (Iriarte J, 2013). Las parasomnias pueden provocar un alertamiento parcial durante el sueño, que conducen a la fragmentación del sueño, y como consecuencia se produce una excesiva somnolencia diurna.

Entre las parasomnias (Jáuregui-Barrutia A, 2010; Urrestarazu E, 2013), se encuentran el despertar confusional, el sonambulismo, y los terrores nocturnos. Estas tres entidades, propias del sueño no REM, cuando ocurren de un modo paroxístico pueden simular una crisis de epilepsia del lóbulo frontal (Peraita-Adrados R, 1998; Derry CP, 2013). Las pesadillas y el trastorno de la conducta del sueño REM son parasomnias propias del sueño REM (Benetó- Pascual A, 1998; Gallego J, 2007). Otras parasomnias son la parálisis de sueño aislada, el síndrome de estallido cefálico (Pérez-Pérez H, 2010), la asistolia durante el sueño REM (Benetó -Pascual A, 1998), y el síndrome de ingesta nocturna (Martínez-Salio A, 2007).

*La demencia* puede definirse como un síndrome adquirido, de causa orgánica, sin alteraciones de la conciencia, con deterioro persistente y progresivo, a nivel intelectual, conductual y de personalidad. En la enfermedad de Alzheimer, un tipo de demencia degenerativa primaria, la actividad bioeléctrica cerebral presenta actividades lentas difusas theta- delta (Artieda J, 1997). Cuando la lentificación de la actividad cerebral es importante, dificulta la diferenciación entre la vigilia y el sueño, así como la discriminación de las distintas fases del sueño no REM, denominado sueño no REM indeterminado. Estos pacientes tienen un sueño más fragmentado, un índice de eficacia disminuido, una disminución de los porcentajes del sueño lento profundo y del sueño REM (Bahro M, 1993). Se observa de forma paralela un deterioro cognitivo, y en la mayoría de los pacientes se ha señalado un alargamiento de la latencia REM (Carpizo MR, 2000). Se han descrito que los trastornos de sueño en esta enfermedad pueden afectar significativamente las capacidades conductuales, funcionales y cognitivas (García-Alberca JM, 2013)

## 1.3. EPILEPSIA

### 1.3.1. Definiciones

*La epilepsia* es una de las principales enfermedades neurológicas crónicas, definida como un trastorno cerebral crónico producido por diferentes etiologías. Se caracteriza por crisis recurrentes originadas por una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociada eventualmente a síntomas clínicos o paraclínicos (Gastaut H, 1973).

La definición de epilepsia requiere, al menos, una crisis epiléptica. La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso central, engloba un conjunto de síndromes, definidos clínicamente por episodios recurrentes de crisis epilépticas convulsivas o no convulsivas. La epilepsia afecta al 0,5-2% de la población mundial (Collado-Vázquez S, 2012), y aparece en personas de cualquier edad y sexo (Rossiñol A, 2013). Dentro de las epilepsias, las de inicio parcial constituyen el tipo más frecuente (Reséndiz-Aparicio JC, 2004; Torres-Ferrús M, 2013). La epilepsia es el cuarto proceso neurológico más común después de la enfermedad cerebrovascular, las cefaleas y las demencias (Ribacoba-Montero R, 2007). La causa más usual de epilepsia por encima de los 60 años es la patología cerebrovascular (Poza-Aldea JJ, 2006).

No se considera epilepsia, a las crisis en el curso de una afección aguda (encefalitis, hipertermia, exposición a agentes tóxicos, etc). Tampoco se considera epilepsia, aquellas crisis cerebrales relacionadas con vértigos, mareos, síncope, trastornos del sueño, o pseudocrisis. No es diagnóstico de epilepsia si un enfermo que no ha sufrido crisis, y presenta actividad paroxística de tipo epileptiforme en el EEG. En estos casos, la posibilidad de desarrollar una epilepsia sería del 2-3 % (Blanco T, 2012).

*El Síndrome epiléptico* es un trastorno cerebral caracterizado por un conjunto de síntomas y signos, que pueden tener etiologías diversas. Se identifican en función del tipo de crisis, de los hallazgos electroencefalográficos críticos e intercríticos (Iriarte J, 1998), de las manifestaciones neurológicas, de la edad de inicio, de los antecedentes personales, de la historia clínica, de la exploración neurológica-neuropsicológica y de los hallazgos en la neuroimagen (Martínez- Parra MD, 2003).

*Las crisis epilépticas* son las manifestaciones clínicas de la epilepsia, e incluyen: disminución del nivel de la conciencia, movimientos involuntarios, experiencias sensoriales, cognitivas, y/ o afectación del sistema nervioso autónomo (Saiz Díaz RA, 2012). Los síntomas y su secuencia de aparición dependen del foco de origen de la crisis, así como del recorrido topográfico cerebral que la actividad eléctrica realiza en su propagación (Rossiñol A, 2013).

Se denomina *crisis focal* cuando el origen se encuentra en una región perfectamente acotada, cortical o subcortical, limitada a un hemisferio cerebral. Una determinada crisis epiléptica focal debe tener siempre el mismo comienzo ictal, con patrones preferenciales de propagación, y pueden afectar al hemisferio contralateral. Se denomina *crisis generalizada* cuando se origina en un punto de las redes neuronales, difundiéndose rápidamente, y bilateralmente; estas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, aunque no necesariamente incluyen la totalidad del córtex. Una determinada crisis epiléptica generalizada puede tener un aparente comienzo focal, aunque no se reproducirá del mismo modo en el mismo paciente, pudiendo ser, en ocasiones asimétricas (Berg AT, 2010).

### 1.3.2. Pronóstico en la epilepsia.

Los estudios epidemiológicos observacionales, detectan remisiones prolongadas entre un 60-70 % (20-30 % remisiones espontáneas, 30-40% remisiones por tratamiento), y un 20-30 % continúan con crisis a pesar del tratamiento (Campos-Castelló J, 2006; Becerra JL, 2012). Se ha destacado la importancia del seguimiento de los pacientes epilépticos en una consulta específica de epilepsia, con mayor duración por visita, para conseguir una mejora de la situación del paciente, y así evitar o disminuir los efectos adversos o la frecuencia de las crisis (García- Martín G, 2013). Se ha descrito que dos tercios de las personas con epilepsia perciben una buena calidad de vida y una buena percepción de salud (Rossiñol A, 2013).

Los factores de mal pronóstico son el número de crisis, su aparición precoz, crisis parciales, etiología sintomática, y crisis no controladas (Becerra JL, 2012). La epilepsia de presentación nocturna tiene mejor pronóstico que la epilepsia de presentación diurna, con mejor respuesta a los fármacos antiepilépticos. Aunque, a pesar del buen pronóstico, las crisis de presentación nocturna se asocian a un alto riesgo de recurrencia, de hasta un 47 % (Mauri JA, 1996).

No se ha determinado con precisión la fisiopatología de la muerte súbita en epilepsia. Se define como el fallecimiento súbito, inesperado, no causado por traumatismo o ahogamiento, y se excluye el estado de mal epiléptico (Campos Blanco DM, 2012). Se han descrito pacientes que sufrieron una muerte inesperada en epilepsia, a los cuales, se les habían retirado el tratamiento antiepiléptico, tras cirugía de la epilepsia. Por lo que se recomienda proceder con prudencia en la retirada del tratamiento antiepiléptico (Mausouri A, 2015).

Se han realizado estudios que han señalado que entre el 20 y el 30% de los pacientes con crisis refractarias al tratamiento antiepiléptico, presentan un trastorno paroxístico no epiléptico (TPNE) o pseudocrisis (Casas Fernández C, 2012). Además existe un porcentaje notable de pacientes en los que se dan ambos tipos de crisis. Los trastornos paroxísticos no epilépticos son un conjunto de manifestaciones, que por su presentación clínica paroxística, pueden confundirse con una epilepsia. La incidencia mundial de los TPNE es del 10%, mientras que la epilepsia es del 1-3 %. Para el diagnóstico es necesario un interrogatorio detallado, valoración de la personalidad y entorno, así como una correcta valoración del trazado EEG, teniendo en cuenta la posibilidad de un EEG patológico sin correlación clínica con epilepsia. En caso de duda, y sobre todo en los TPNE durante el sueño, se debe realizar un video-EEG o una polisomnografía nocturna (Iriarte J, 1998; Malagón-Valdez J, 2013).

### 1.3.3. Fisiopatología de la epilepsia

La alteración primaria de la actividad epileptiforme se relaciona con modificaciones de los canales de calcio voltaje-dependientes en las neuronas piramidales, así como en la función supranormal de sinapsis excitatorias (glutamatérgicas), modificaciones de las sinapsis inhibitorias (gabaérgicas), y también se ha implicado al receptor NMDA del glutamato en el desencadenamiento de la actividad disrítmica cerebral. Una hipótesis, considerada en la fisiopatología de la epilepsia, es que las alteraciones de los sistemas de inhibición son las responsables principales del comienzo de las crisis epilépticas; más concretamente, de las interneuronas que secretan el neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La diversidad existente entre estas interneuronas gabérgicas es un factor que empieza a tenerse en cuenta en el estudio de las alteraciones de los circuitos en epilepsia, ya que existen subpoblaciones con sus propiedades biofísicas, electrofisiológicas y neuroquímicas específicas. Se postula que estos parámetros podrían variar para un mismo tipo, según el estado fisiológico del cerebro, e incluso verse alterado en situaciones patológicas de hiperexcitabilidad. Los estudios anatomopatológicos demuestran cierta pérdida de interneuronas y displasias corticales que afectan a la organización histológica de la zona reseca, y en particular, se ha podido observar que las malformaciones parecen afectar a las interneuronas y a la neurotransmisión gabaérgicas (de Cabo-de la Vega C, 2006).

Por otro lado, existe importante evidencia que sugiere y apoya el papel de las citoquinas en la epilepsia. Estas moléculas han demostrado propiedades pro y anticonvulsiantes. El inicio de una crisis epiléptica es el resultado de una excitación neuronal incrementada, de una falta de inhibición o de ambos fenómenos. Estas condiciones, que llevan a estados de activación, son importantes para la epileptogénesis. Después de una crisis epiléptica, en el cerebro se han observado procesos inflamatorios, con la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias, pocas horas después de la aparición de las crisis. Hallazgos que sugieren una interacción variable entre los síndromes epilépticos y el sistema inmune (Velasco-Ramírez S, 2013).

### 1.3.4. Alteraciones neuropsicológicas en los pacientes epilépticos

Diversos autores destacan la necesidad de ampliar los protocolos de evaluación neuropsicológica e incluir programas de tratamiento psicoterapéutico en los pacientes epilépticos (Lopes A, 2010; Conde-Guzón P, 2012). Se han determinado diversos factores capaces de influir en las funciones mnésicas en los pacientes epilépticos, como el tipo de crisis y su frecuencia, la medicación antiepiléptica y los traumatismos craneales (Malagón J, 2003; Campos-Castelló J, 2006; Herranz JL, 2007). Son frecuentes en los niños epilépticos los trastornos comórbidos como el fracaso escolar, las alteraciones del aprendizaje, los déficits cognitivos y los problemas de conducta (García- Peñas, JJ, 2015).

La epilepsia, que tiene su comienzo en los primeros dos años de vida, presenta un pronóstico cognitivo reservado. Salvo en los casos de epilepsias idiopáticas reconocidas, cuya evolución es benigna en cuanto al control de las crisis y al pronóstico cognitivo. La mayoría de las epilepsias, que se inician antes de los dos años, son debidas a una patología estructural (destruktiva o malformativa del córtex), o causadas por alteraciones metabólicas o genéticas. Por lo que tendrán también repercusiones en la función cerebral del sujeto. Asimismo la toma de fármacos antiepilépticos a edad temprana es otro factor que puede intervenir en los procesos de desarrollo y maduración cerebral. El retraso mental puede asociarse a la epilepsia, en relación a la encefalopatía causante de ésta, o bien, ser secundario a un deterioro por la propia epilepsia (Martínez-Domínguez S, 2013).

Las asociaciones entre los trastornos del sueño y el comportamiento durante el día se confirman en la mayoría de los estudios realizados en la epilepsia pediátrica, realizados mediante cuestionarios, donde predominan la falta de atención y los trastornos de hiperactividad (Herranz JL, 2007; van Golde E, 2011; Martínez-Domínguez S, 2013). Otras alteraciones neuropsicológicas descritas en los diferentes tipos de epilepsias son déficits de las capacidades visuomotrices, de la coordinación motora, de la motricidad fina, de la memoria verbal inmediata, problemas de las funciones ejecutivas, y alteraciones del lenguaje (García-Peñas JJ, 2009; Lopes A, 2010; Sánchez-Carpintero, R, 2010; Conde-Guzón P, 2012).

Existe una compleja relación entre epilepsia y enfermedad mental. Se ha descrito esta comorbilidad, entre un 20-40% de los pacientes con epilepsia, mayor en los pacientes con crisis refractarias. Y se ha relacionado, desde la patología ansioso-depresiva a la psicosis. Por lo que esta asociación complica el pronóstico de la epilepsia (Lopes A, 2010; Castaño-Monsalve B, 2013).

### 1.3.5. Cirugía de la epilepsia

La finalidad del tratamiento antiepiléptico es conseguir el control de las crisis, con el menor número de efectos secundarios. El 20% de los pacientes con epilepsia evolucionan a una forma crónica, resistente al tratamiento. Aunque al inicio de los 90, los nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs) generaron grandes expectativas, la realidad es que el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria disminuyó muy ligeramente (Viteri C, 2000). Aproximadamente el 40% de los pacientes con epilepsia parcial desarrollan epilepsia refractaria a medicamentos. Estos pacientes serán candidatos para una cirugía de la epilepsia, siempre descartando los síndromes focales idiopáticos benignos de la infancia.

El abordaje de los pacientes refractarios al tratamiento médico, requiere un equipo multidisciplinario con experiencia en cirugía de la epilepsia, que incluye neurólogos, neurofisiólogos expertos en monitorización electroencefalográfica intracraneal, neurocirujanos, neuropsicólogos, psiquiatras, y radiólogos (Viteri C, 2000). Una parte importante del proceso de selección es el registro ictal con video-EEG (Parra J, 1999).

La cirugía de la epilepsia ofrece mejor pronóstico que el tratamiento médico en epilepsias refractarias (Zansmera P, 2013). Y aunque se tienen mejores resultados en la epilepsia temporal, la cirugía está ampliamente recomendada en la epilepsia extratemporal (Campos-Castelló J, 2006; Machline Carrion MJ, 2010; Téllez-Zenteno JF, 2010, 2013). Se han comunicado que entre el 67 -90% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal intervenidos alcanzan la condición de libre de crisis. En contraste, los pacientes con epilepsia extratemporal tienen peores resultados (Morales-Chacón LM, 2006).

Se ha descrito una disminución del índice de arousal durante el sueño, y del mismo modo, los parámetros subjetivos del sueño mejoran, en relación a antes de la intervención. Con aumento significativo de la eficacia del sueño y del sueño REM (Serafini A, 2012).

### 1.3.6. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos

En 1970, Gastaut propuso una clasificación de las crisis epilépticas, basada en las características clínicas y electroencefalográficas (Gastaut H, 1970). A principios de la década de los ochenta, una nueva clasificación fue elaborada, con posterior modificación en 1989, adoptada por la *International League Against Epilepsy* (ILAE) como la *Clasificación de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos*. Años más tarde, Lüders et al, en 1998, propusieron una clasificación de las crisis (Lüders H, 1998). La *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicó un nuevo enfoque de las epilepsias, propuesto fundamentalmente por Engel, en el año 2001; y en el año 2006, publica una propuesta de clasificación de los síndromes epilépticos (Engel J, 2006). En el año 2010, la comisión de la *ILAE* presenta una nueva propuesta de clasificación, tanto de las crisis epilépticas, como de las epilepsias. Trabajo liderado por Berg A. (Berg A. 2010). En el año 2011 Shorvon, publica una clasificación etiológica de la epilepsia (Shorvon SD, 2011).

En la clasificación de 2010, se eliminan determinados conceptos, como epilepsia parcial y generalizada, aunque se mantiene la diferencia entre crisis focales y generalizadas. Se desaconseja la denominación crisis focal con generalización secundaria. Asimismo se elimina el concepto de epilepsia parcial simple o compleja, y en su lugar se recomienda describir la crisis. La Comisión de la *ILAE* propone prescindir de los términos ‘idiopático’, ‘criptogénico’ y ‘sintomático’, y sugiere clasificar las epilepsias según la etiología en: *genéticas, metabólicas o estructurales, y de causa desconocida*. Se aconseja utilizar el término ‘constelaciones’ para definir epilepsias con unas características etiológicas determinadas. Por otra parte, se considera inadecuado el término ‘benigno’ y términos como ‘epilepsias catastróficas’ o ‘convulsiones febriles’ (Salas-Puig J, 2011).

**Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)**

**1) Epilepsias y síndromes epilépticos focales o parciales**

**Idiopáticos (con inicio relacionado con la edad)**

- Epilepsia infantil benigna con paroxismos centrotemporales (“epilepsia rolándica”)
- Epilepsia infantil benigna con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura

**Sintomáticos**

- Epilepsia parcial continua crónica y progresiva (síndrome de Kojewnikow)

**Síndromes con modalidades específicas de provocación**

- Epilepsias del lóbulo temporal
- Epilepsias del lóbulo frontal
- Epilepsias del lóbulo parietal
- Epilepsias del lóbulo occipital

**Criptogénicas (presumiblemente sintomáticos, de etiología desconocida)**

**2) Epilepsias y síndromes generalizados**

**2.1. Idiopáticos**

- Convulsiones neonatales familiares benignas
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Epilepsia – ausencia de la infancia
- Epilepsia – ausencias juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con crisis tónico-clónicas “gran mal” del despertar
- Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos de activación
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas

**2.2. Criptogénicas o sintomáticas (por orden cronológico)**

- Síndrome de West (espasmos infantiles)
- Síndrome de Lennox- Gastaut
- Epilepsia con crisis astato-mioclónicas (Síndrome de Doose)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas

**2.3. Sintomáticas**

- Encefalopatía mioclónica precoz
- Encefalopatía mioclónica precoz con brotes de supresión
- Otras

**3) Epilepsia y síndromes epilépticos indeterminados ( localizados o generalizados)**

**3.1. Con crisis focales y generalizadas**

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia
- Epilepsia con punta-onda lenta continua durante el sueño
- Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
- Otras

**3.2. Sin características inequívocas de carácter focal o generalizado**

**4) Síndromes especiales**

**4.1. Crisis relacionadas con situaciones especiales**

- Convulsiones febriles
- Crisis o estatus aislados
- Crisis provocadas por factores metabólicos o tóxicos agudos

## Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (Berg et al , 2010)

### *Síndromes electroclínicos (según la edad de comienzo)*

#### **Período neonatal**

- Epilepsia neonatal familiar benigna
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Síndrome de Ohtahara

#### **Lactancia**

- Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica de la infancia
- Epilepsia infantil benigna
- Epilepsia infantil familiar benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en enfermedades neurológicas no progresivas

#### **Infancia**

- Crisis febriles plus (con inicio en la infancia)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis mioclónicoatónicas (previamente astáticas)
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante
- Epilepsia occipital infantil de inicio tardío (tipo Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua en el sueño lento
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia-ausencia infantil

#### **Adolescente /adulto**

- Epilepsia-ausencia juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas únicamente
- Epilepsia mioclónica progresiva
- Epilepsia autosómico dominante con síntomas auditivos
- Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

#### **Con relación menos específica con la edad**

- Epilepsia focal familiar con foco variable
- Epilepsias reflejas

### ***Constelaciones distintivas***

- Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo
- Síndrome de Rasmussen
- Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
- Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia

### ***Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas***

- Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopías...)
- Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, Sturge-Weber...)
- Tumor
- Infección
- Traumatismo
- Angioma (perinatal, accidente cerebrovascular agudo...)

### ***Epilepsias de causa desconocida***

- Epilepsia rolándica benigna
- Síndrome de Panayiotopoulos

### ***Entidades con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia***

- Crisis neonatales benignas
- Crisis febriles

**Clasificación de las crisis epilépticas, resumida (Berg et al, 2010)**

***Crisis epilépticas Generalizadas***

Tonicoclónicas (en cualquier combinación)

Ausencias

- Típicas
- Atípicas
- Con características especiales
  - Ausencias mioclónicas
  - Mioclonías palpebrales

Mioclónicas

- Mioclónicas
- Mioclonicoatónicas
- Mioclonicotónicas

Clónicas

Tónica

Atónicas

***Crisis epilépticas focales***

***Crisis desconocidas***

Espasmos epilépticos

### 1.3.7. Epilepsia y sueño

Existe una relación compleja y recíproca entre epilepsia y sueño (Placidi F, 2000; Dinner DS, 2002; Shavarts V, 2013; Iriarte J, 2013; Teijeira -Azcona, 2014). Diversos autores coinciden en que el sueño es especialmente importante en los pacientes epilépticos (Dinner DS, 1989, Bourgeois B, 1996; Malow BA, 1997; Placidi F, 2000; Samaritano, 2000; Zucconi M, 2001; Méndez M, 2001; Becker DA, 2004).

Se han descrito alteraciones del sueño en los pacientes epilépticos, asociada a una etiología multifactorial (Miano, 2004, van Golde E, 2011; Rocamora R, 2008; Parisi P, 2010). Las crisis convulsivas, los fármacos antiepilépticos (FAEs) y los trastornos concomitantes del sueño pueden ser el origen de la alteración de la arquitectura del sueño (Folvary-Schaefer N, 2001; Bazil CW, 2003 Oct; Malow BA, 2004).

La aparición de las crisis epilépticas durante el ciclo sueño-vigilia va a depender, principalmente del tipo de crisis y de la etiología (Rodríguez Barrionuevo JC, 1995; Mauri JA, 1996; Peraita-Adrados R, 2004). Las descargas epileptiformes intercríticas se modifican durante el sueño, en su frecuencia y en su morfología, en función de la fase de sueño (Bauzano-Poley E, 2001). La inestabilidad del sueño, que se produce en los cambios de fases, así como en las transiciones, al iniciar el sueño o al despertar, provocan un incremento de los fenómenos epilépticos ictales e interictales (Placidi F, 2000).

El sueño no REM es un estado donde aparece una hipersincronía cerebral, y se refleja con un aumento progresivo de descargas neuronales sincronizadas, que aumentan con la profundidad del sueño (Christopher P. Derry, 2013). Y por el contrario, el sueño REM provoca una inhibición de los paroxismos (Ferrillo F, 2000; López- Gomáriz E, 2004; Van Golde EGA, 2011; Romigi A, 2013).

La frecuente aparición de las crisis epilépticas durante el periodo de sueño es observada desde la antigüedad, ya las describía Aristóteles en el año 384 a.C. Casi todos los tipos de epilepsias tienen manifestaciones electroencefalográficas interictales o crisis manifiestas durante el sueño.

Se debe considerar la realización de un estudio video- polisomnográfico en todo paciente con sospecha de epilepsia, cuando los electroencefalogramas ordinarios de vigilia sean inespecíficos o normales (Iriarte J, 1998; Pastor J, 2001; Villanueva- Gómez, 2002; Malow BA, 2002). Es muy útil conseguir un registro simultáneo de las manifestaciones clínicas y la actividad bioeléctrica cerebral asociada, mediante el video-EEG (Gallego I, 2011).

### **1.3.8. Epilepsias relacionadas con el ciclo vigilia- sueño.**

En las últimas décadas, innumerables ensayos terapéuticos, trabajos clínicos y estudios epidemiológicos han utilizado la terminología de las clasificaciones de la ILAE de 1981 y de 1989. Por esta razón hay trabajos y publicaciones que utilizan las versiones nueva y antigua de manera simultánea (Gómez-Alonso J, 2011). A continuación se van a exponer las epilepsias más relacionadas con el sueño, y con la transición vigilia-sueño. Así como, algunos registros electroencefalográficos (cedidos por Bauzano- Poley E).

Las epilepsias generalizadas idiopáticas incluyen a las “epilepsias del despertar”. Son pacientes extremadamente sensibles a la falta de sueño y al consumo de alcohol (Kothare S, 2010). Una minoría, menos del 10 %, de los individuos con epilepsia generalizada idiopática pueden presentarse como “epilepsias puras durante el sueño”, con crisis tónico-clónicas generalizadas restringidas al sueño (Derry CP, 2013). El tratamiento de elección es el ácido valproico (Rufo M, 2012).

*La epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar* es un síndrome que se inicia frecuentemente en la segunda década de la vida. Las crisis ocurren exclusiva o predominantemente- más del 90%- poco después de despertar, generalmente dentro de la primeras dos horas, o en un segundo pico, en el periodo de relajación vespertina (Viteri C, 2006).

*La Epilepsia mioclónica juvenil* es un tipo de epilepsia generalizada idiopática, y se caracteriza por una fuerte predisposición genética. Suele comenzar durante la adolescencia con crisis mioclónicas nocturnas (Artieda J, 1999). Las convulsiones tónico- clónicas generalizadas pueden ocurrir de forma independiente, o preceder a la crisis mioclónicas. El 13% de los casos muestran fotosensibilidad en el EEG.

En el gran mal del despertar y en la epilepsia mioclónica juvenil, las descargas son activadas por el sueño no REM (Viteri C, 2007). El cambio más significativo es la sustitución de las descargas de punta-onda, bilateral y sincrona, que aparece en vigilia (Fig. 2), por descargas paroxísticas de polipunta-onda, que se fragmentan, durante el sueño lento (Fig. 3), y que desaparecen en el sueño REM (Rodríguez Barrionuevo JC, 1995; Peraita-Adrados R, 2004).

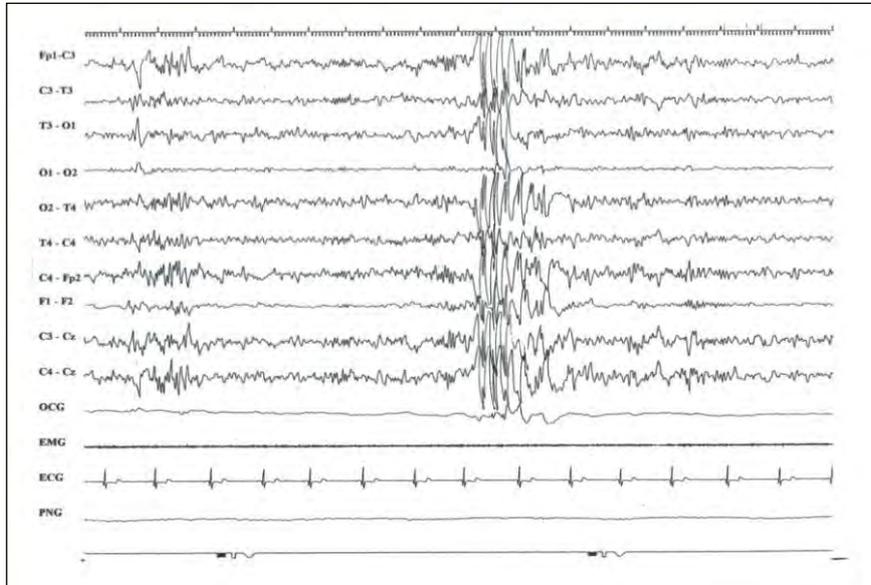


Figura 2. EEG durante la vigilia de paciente con Epilepsia mioclónica juvenil

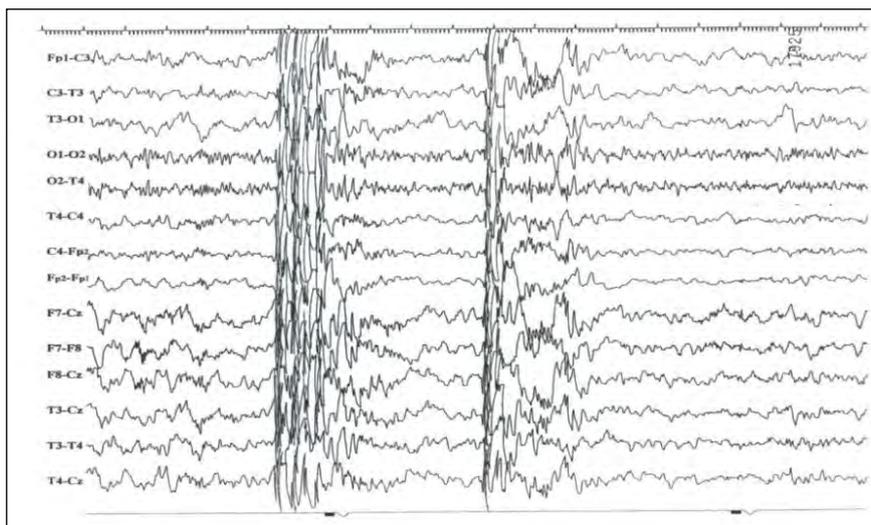


Figura 3. EEG durante el sueño de paciente con Epilepsia mioclónica juvenil

Las convulsiones de las epilepsias generalizadas sintomáticas, suelen producirse tanto en la vigilia como durante el sueño. *El síndrome de West*, se caracteriza por una tríada, espasmos epilépticos, discapacidad intelectual y un patrón de EEG hipsarrítmico (Fig. 4). Suele aparecer entre los 3 y 18 meses. Se desconoce cuál es el tratamiento más efectivo. La hormona adenocorticotropa (ACTH), los corticoides orales y la vigabatrina son eficaces para el tratamiento de los espasmos infantiles (Rufo M, 2012). Los espasmos infantiles de este síndrome se producen predominantemente al despertar o en la somnolencia, y son poco frecuentes durante el sueño. Se han descrito casos de niños con espasmos epilépticos, en este rango de edad, aunque sin hipsarritmia ni deterioro neuropsicológico; y lo asocian a una posible variante del síndrome de West (Navas-Sánchez P, 2010).

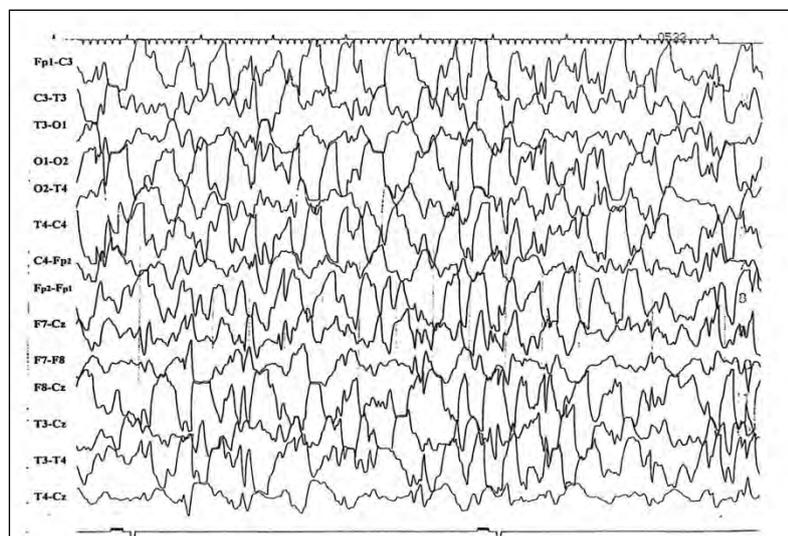


Figura 4: EEG en paciente con síndrome de West

En el *síndrome de Lennox- Gastaut* (SL-G), las crisis tónicas ocurren con mucha más frecuencia durante el sueño no REM, en más de un 90 %. Pueden ser muy sutiles o clínicamente silentes durante el sueño; y se asocia con una característica actividad paroxística rápida en el EEG (Fig. 5). El sueño da lugar a una difusión de los paroxismos (Degen R, 1983), y además se puede observar, la sustitución de los paroxismos de PO lenta por paroxismos generalizados de PPO (Rodríguez Barrionuevo JC, 1995).

Los estudios de seguimiento realizados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut coinciden en el mal pronóstico, tanto en el control de las crisis, como en el retraso mental, y trastornos del comportamiento. Así se ha descrito en un estudio, además observaron una constante modificación de tratamiento, y un predominio de la politerapia (Rodríguez-Rodríguez S, 2011). El ácido valproico es considerado el tratamiento de elección del SL-G (Rufo M, 2012). En un estudio, en el que se revisaron 53 casos de niños con Síndrome de Lennox- Gastaut, se observó que los pacientes con síndrome de Lennox- Gastaut criptogénicos, tratados con VPA y BZP, presentaron una modificación transitoria, durante meses o años, del patrón característico electroencefalográfico (Barrón-Harrison MT, 2003).

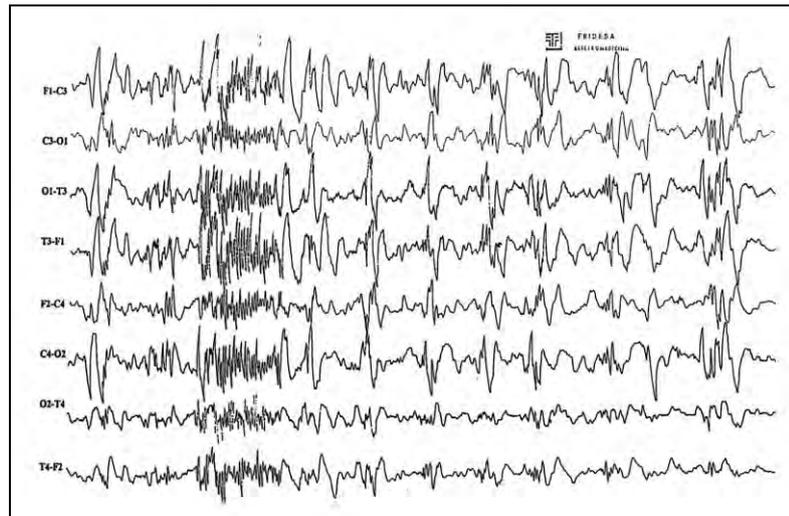
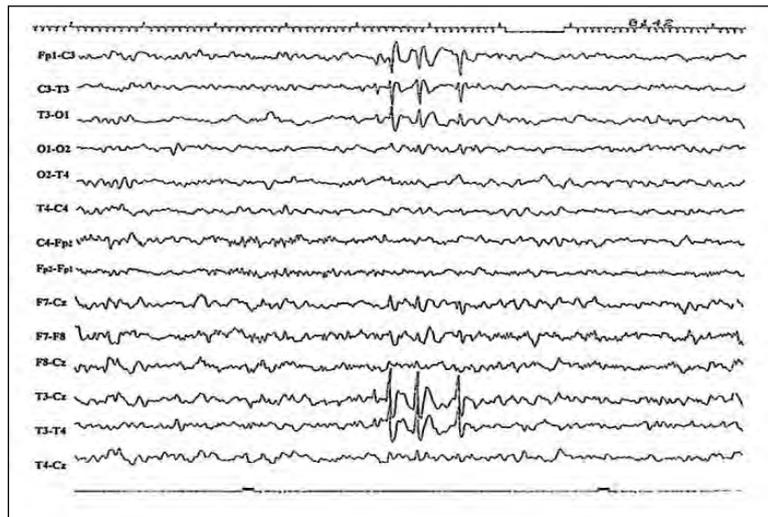


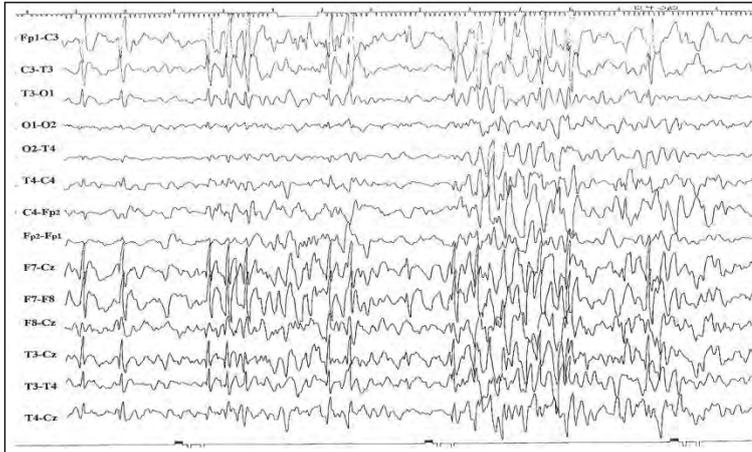
Figura 5: EEG de sueño en paciente con síndrome de Lennox-Gastaut

*Las crisis de la epilepsia focal idiopática de la infancia* tienen una marcada tendencia a ocurrir durante el sueño (Derry CP, 2013). En la epilepsia parcial idiopática, las descargas focales se observan durante la vigilia (Fig. 6). Y durante el sueño no-REM (Fig. 7), se produce un incremento de las anomalías focales, y una difusión de los paroxismos. En el tratamiento inicial pueden emplearse carbamazepina (CBZ), oxcarbamazepina (OXC), ácido valproico, o lamotrigina; aunque la CBZ y la OXC pueden desenmascarar punta-onda continua durante el sueño lento (Rufo M, 2012).

La *epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales* es el síndrome más común de epilepsia parcial en el grupo de edad pediátrica, con un inicio entre los 3 años y 13 años, con remisión en la adolescencia. El 55-59 % de los pacientes con epilepsia parcial con puntas centrotemporales tienen crisis exclusivamente durante el sueño. La presentación típica es una crisis parcial con parestesias y actividad tónico-clónicas de la parte baja de la cara, asociada a babeo y disartria. La respuesta a los medicamentos es excelente, y el pronóstico es benigno desde la perspectiva de la epilepsia. Sin embargo, estos niños pueden tener alteraciones neuropsicológicas (Kothare J, 2010).



**Figura 6: EEG durante la vigilia de un niño con epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales**

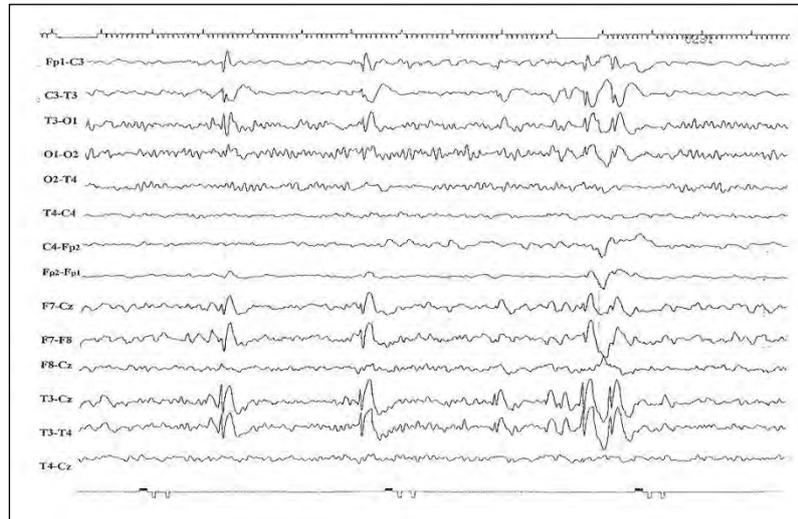


**Figura 7: EEG durante el sueño del mismo niño de la figura anterior**

*La epilepsia occipital benigna de la infancia de comienzo precoz o síndrome de panayiotopoulos*, se trata de un síndrome idiopático de la infancia, es el segundo síndrome más frecuente. Más del 75% debutan con crisis entre los 3-6 años. Las crisis tienen un predominio nocturno (Peraíta-Adrados R, 2004). Se caracterizan por períodos prolongados de desviación tónica ocular con inestabilidad autonómica. Y a veces con hemiconvulsiones y convulsiones generalizadas tónico-clónicas durante el sueño, con vómitos al despertar (J. Parra, 2006). El EEG interictal muestra puntas u ondas agudas occipitales, más acentuadas durante el sueño no REM. Las crisis son prolongadas e infrecuentes (Derry CP, 2013).

De todas "las epilepsias puras del sueño", alrededor del 80 % son epilepsias focales. La mayoría de las personas con epilepsia del lóbulo frontal tendrán una proporción significativa de sus eventos durante el sueño, o exclusivamente durante el mismo. Asimismo se ha descrito el síndrome de epilepsia del lóbulo temporal nocturno, aunque es poco común. Desde el punto de vista electroencefalográfico, el sueño no REM, en particular las fases III-IV, facilitan las descargas epileptiformes focales, con descargas más frecuentes y más difusas (Viteri C, 2007; Derry CP, 2013).

*La epilepsia del lóbulo temporal* constituye el síndrome epiléptico más común en los adultos (Fig. 8). Es responsable del 40% de los casos de epilepsia en general, y del 60% de los casos de epilepsias de inicio focal (Cosenza-Andraus ME, 2006). Es la epilepsia que se asocia con mayor probabilidad a farmacorresistencia. Se considera un síndrome adquirido multifactorial, y se asocia a lesiones como la esclerosis hipocampal, tumores, traumatismos, malformaciones vasculares, así como a anomalías en la plasticidad neuronal o excitabilidad celular. Numerosos autores han mostrado evidencias de la existencia de componentes genéticos en algunos tipos de la epilepsia del lóbulo temporal (Herrera-Peco I, 2009). La presencia de automatismos, manifestaciones motoras, lenguaje, y síntomas postictales pueden tener un valor localizador y lateralizador. El examen neurológico es generalmente normal, excepto por los déficits de memoria (Téllez-Zenteno JF, 2013).



**Figura 8: EEG de paciente con Epilepsia del lóbulo temporal**

*La epilepsia nocturna del lóbulo frontal* representa el 20- 30% de todas las epilepsias parciales, es una epilepsia de presentación nocturna. Las crisis del lóbulo frontal se pueden presentar con una gran variedad de signos clínicos, que van a depender de la zona de inicio y de propagación (Forcadas-Berdusán, MI, 2002; Derry CP, 2013). Las crisis de la epilepsia del lóbulo frontal se caracterizan por ser crisis motoras agrupadas, con actividad motora polimorfa compleja, contracciones tónicas, sacudidas clónicas, y automatismos estereotipados. Se han descrito crisis caracterizadas por movimientos amplios, a menudo violentos, y a veces con posturas distónicas (Artieda J, 2001) de la cabeza, tronco y extremidades (Miano S, 2013; Peraita-Adrados R, 2013). Y en ocasiones, pueden generalizar a convulsiones tónico-clónicas.

Las crisis nocturnas pueden aparecer a lo largo de todo el sueño lento. La mayoría son de corta duración y se pueden repetir varias veces en la misma noche. Pueden ser paroxísticas, con despertar súbito. Solamente un tercio muestra actividad epileptiforme clara en el EEG de rutina (Fig. 9), por lo que sin una evaluación correcta mediante video-polisomnografía, podrían ser consideradas como parasomnias o pseudocrisis (Iriarte, 1998; Scheffer IE ,1994; Valencia I, 2006). Estas crisis epilépticas pueden provocar una perturbación del sueño nocturno (Miano S, 2013; Peraita-Adrados R, 2013). El fármaco más eficaz es la carbamazepina.

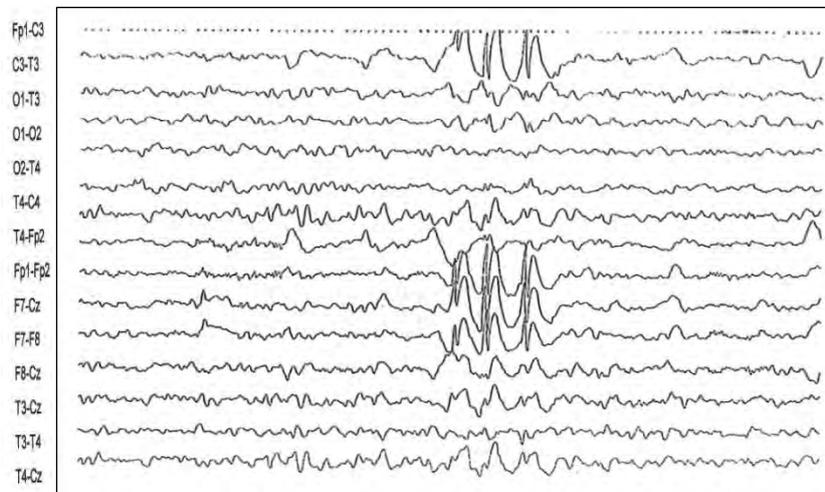
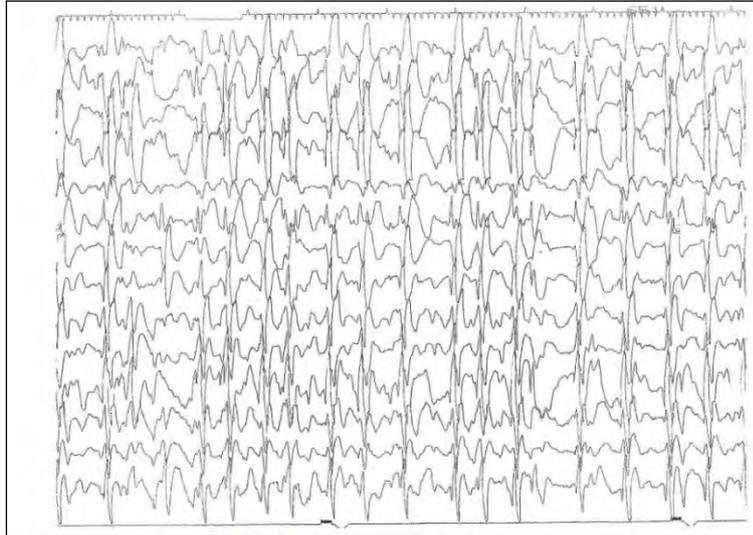


Figura 9: EEG de paciente con Epilepsia nocturna del lóbulo frontal

El cuadro electroencefalográfico caracterizado por la presencia de descargas generalizadas de punta-onda lenta, de forma muy persistente o prácticamente continua durante el sueño lento, puede observarse en la evolución natural de distintas epilepsias y síndromes epilépticos de la infancia: síndrome de Landau-Kleffner (Fig. 10), estado de mal eléctrico durante el sueño lento (Fig. 11), epilepsia parcial benigna rolándica atípica (Rodríguez- Barrionuevo AC, 1998), epilepsia parcial secundaria debida a lesiones estructurales rolándicas, estado epiléptico orofacial y síndrome de Lennox-Gastaut (Derry CP , 2013). Los síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño son auténticas encefalopatías epilépticas, en las que la actividad epiléptica contribuye por si misma al desarrollo de un deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales (Pérez Fajardo G, 2007; García-Peñas JJ, 2010).

*El síndrome de Landau- Kleffner* o afasia-epilepsia adquirida (Valdizán JR, 2005) se caracteriza por un déficit neuropsicológico específico, con agnosia auditiva verbal, a veces asociada a otros tipos de afasia. Las anomalías focales son de predominio temporal posterior. Durante el sueño aparece un gran incremento de los paroxismos focales con tendencia a la generalización. Las crisis epilépticas no siempre se observan (Derry CP, 2013).



**Figura 10: EEG de sueño en paciente con Síndrome de Landau-Kleffner**

*En el Estado de mal eléctrico durante el sueño lento* (Nieto-Barrera M, 1997; Rodríguez- Barrionuevo AC, 1998; García-Peñas JJ, 2010), el deterioro neuropsicológico puede ser global o selectivo para el desarrollo cognitivo o funciones expresivas, con una mayor afectación de las funciones ejecutivas. Asimismo pueden presentar deficiencias motoras tales como ataxia, distonía o hemiparesia. Y los focos epilépticos son de predominio frontal. Predominan las crisis motoras focales nocturnas, aunque en algunos pacientes, pueden presentarse ausencias en vigilia.

La definición de este síndrome por parte de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) ya no contempla como excluyente el 85% de descargas generalizadas de punta-onda continua durante el sueño (POCS), de las descripciones iniciales de Tassinari, y que se consideraba un criterio absoluto para el diagnóstico del Estado de mal eléctrico durante el sueño lento (García-Peñas JJ, 2010).

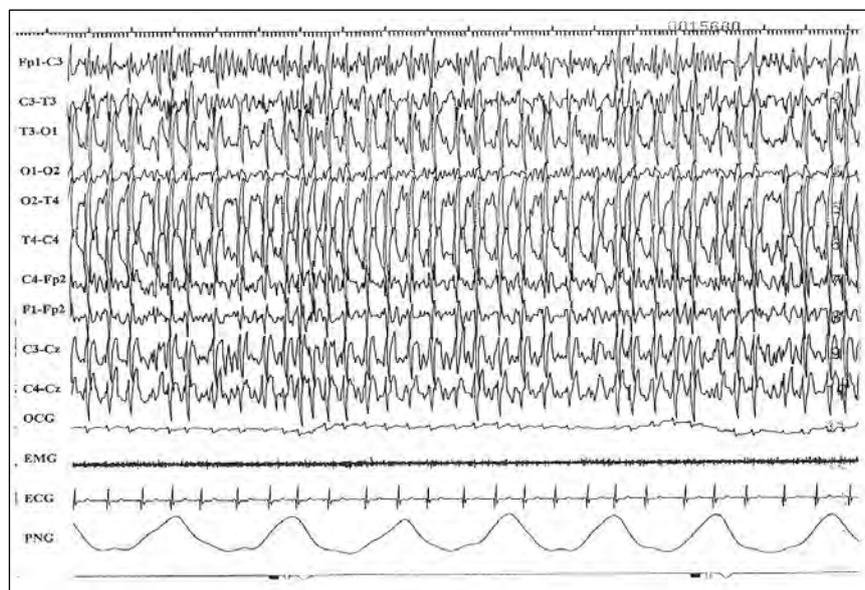


Figura 11: EEG de sueño en paciente con Estado de mal eléctrico durante el sueño

## 1.4. FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

### 1.4.1. Elección de un fármaco antiepileptico (FAE). Indicaciones.

Un adecuado tratamiento de la epilepsia resulta imprescindible para poder lograr el control de las crisis clínicas, e incluso la curación a largo plazo (Herranz JL, 2001). Una vez indicado el tratamiento crónico, se debe seleccionar el fármaco antiepileptico más adecuado según el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico. Y si este es desconocido, se decide en relación al tipo de crisis epiléptica; así como en función de las características del paciente (Rocamora R, 2008; Rufo M, 2012; Sánchez-Álvarez JC, 2015).

Existe consenso sobre iniciar el tratamiento antiepileptico con un solo fármaco antiepileptico (FAE) en monoterapia, debido a que facilita el cumplimiento y ajuste de la dosis. Permite evaluar la eficacia y los efectos adversos. Y disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrática y crónica, y además se evitan las interacciones farmacológicas (Herranz JL, 2001; Sánchez-Álvarez JC, 2015). Dos de cada tres pacientes epilépticos consiguen la remisión a largo plazo, y la gran mayoría lo consigue con el primer FAE. En aquellos pacientes en los que no se consigue el control de las crisis, existe la opción de sustituirlo por un segundo FAE en monoterapia, o asociar un segundo FAE al fármaco inicial (Sánchez-Álvarez JC, 2015). Hay un 30% de pacientes que no responden a una o varias monoterapias, en estos casos hay que recurrir a la asociación de dos o más FAEs (Armijo JA, 2007). Se recomienda extrema precaución, intentando evitar la politerapia y las dosis altas de fármacos antiepilepticos (Herranz JL, 2007).

El tratamiento antiepiléptico, se debe iniciar con un solo FAE, manteniéndolo a las dosis mínimas eficaces (Sánchez-Carpintero R, 2010). Hasta alcanzar esta dosis, se debe realizar un aumento progresivo. Los fármacos antiepilépticos (FAEs) más utilizados para la prevención de crisis epilépticas son: fenobarbital (PB), primidona (PRM), fenitoina (PHT), carbamazepina (CBZ), valproato (VPA), vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbamazepina (OXC), etosuximida y levetiracetam (LEV) (Molins A, 2007).

En un estudio descriptivo de pacientes con epilepsia han observado que los FAEs más utilizados fueron ácido valproico (29%), levetiracetam (27%) y carbamazepina (20%); más del 60% seguían tratamiento en monoterapia (Torres-Ferrús M, 2013).

### 1.4.2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Resumimos a continuación este apartado, sin entrar en detalles concretos. Los mecanismos de acción de los FAEs son diferentes (Macdonald RL, 1995). El mecanismo de acción de los FAEs no es selectivo, actúan también sobre redes o grupos neuronales que no participan en la hiperexcitabilidad epiléptica, con la posibilidad de la toxicidad neuronal como efecto secundario (Herranz JL, 2012).

Pueden actuar sobre distintos niveles: a) el aumento de la inhibición neuronal mediada por el sistema gabaérgico (Mehta AK; 1999), con potenciación de los receptores gabaérgicos GABA-A y GABA-B (Herranz JL, 2012); b) inhibición o bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes (Catterall WA; 2000; Antonio Gil-Nagel, 2011); c) reducción de las corrientes de calcio involucradas en los circuitos talámico-corticales (Catterall WA; 2000), con inhibición o bloqueo de los canales de calcio (Herranz JL, 2012); d) inhibición de los receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA y Kainato (Herranz JL, 2012).

Las hormonas sexuales también se han relacionado con la génesis de las crisis. La progesterona es un antiepiléptico natural, mientras que los estrógenos tienen un efecto proconvulsivo.

### **1.4.3. Efectos de los fármacos antiepilépticos sobre la arquitectura del sueño y la repercusión neuropsicológica.**

Diversos estudios sugieren que los FAEs están asociados a efectos psicotrópicos o alteraciones del humor en pacientes con epilepsia. Son más frecuentes las alteraciones del humor que los trastornos psicóticos (Piedad J, 2012). A continuación expondremos de forma abreviada los principales efectos de los fármacos antiepilépticos más utilizados.

Se ha descrito que el efecto agudo de la Carbamazepina (CBZ) desestabiliza el sueño REM, aunque de forma crónica no se han observado cambios relevantes en el sueño nocturno (Placidi F, 2000; Legros B, 2003). La CBZ repercute menos negativamente que otros antiepilépticos sobre las funciones cognitivas (Malagón J, 2003; Gallardo-Tur A, 2013).

Los efectos de la Fenitoína (PHT) tienen consecuencias negativas en la estructura del sueño (Legros B, 2003). Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones de la memoria y la concentración (Duncan JS, 1990; Campos-Castelló J, 2006), comparados con la carbamazepina, el clobazán y el ácido valproico (Conde-Guzón P, 2012).

La mayoría de los estudios realizados sobre el Valproato (VPA), muestran una estabilización de los ciclos del sueño (Roder-Wanner y Wolf, 1981; Declerck y Wauquier, 1991; Sammaritano M, 2000). En general, parece un fármaco seguro en cuanto a efectos neuropsicológicos, cognitivos y conductuales (Conde-Guzón P, 2012). Puede producir somnolencia diurna moderada debido a su efecto sedante (Rocamora R, 2008).

La mayoría de los estudios publicados coinciden en los efectos negativos de las Benzodiazepinas (BZP), sobre la arquitectura del sueño, entre ellas el Clonacepam (CZP) y el Clobazán (CLB). Asimismo han informado sobre el aumento de la densidad de “los husos de sueño” (Jonson, 1982; Nicholson, 1989; Declerck y Wauquier, 1991; Kales A, 1991; Eisen J, 1993; Samaritano y Sherwin, 2000). Tras la retirada de las BZP se produce un efecto rebote, con aumento de los terrores nocturnos (Gillin JC, 1989; Eisen J, 1993).

En pacientes con epilepsia, tratados con Topiramato, no se observó ninguna modificación en el estado de alerta diurno (Rocamora R, 2008).

Se ha descrito que el Fenobarbital (PB) disminuye la latencia de sueño y reduce el número de despertares nocturnos (Wolf P, 1984; Wauquier, 1986); así como efectos negativos sobre la calidad del sueño (Bourne RS, 2006; Rocamora R, 2008).

Los estudios con Lamotrigina (LTG) en monoterapia ponen de manifiesto que, no provoca ningún efecto significativo sobre la arquitectura del sueño (Legros B, 2003).

El uso de la Gabapentina (GBP) incrementa el sueño lento profundo (Placidi F, 2000; Rodrigo Rocamora, MD, 2008), y aumenta el sueño REM (Placidi F, 2000), tanto en monoterapia, como en terapia combinada (Legros B, 2003).

De la Etosuximida se ha descrito que produce disminución de la eficiencia de sueño (Rodrigo Rocamora, MD, 2008), disminución del sueño lento, y aumento del sueño REM (Roder-Wanner y Wolf, 1981 y 1985, Declerck y Wauquier, 1991).

Se ha descrito que la Pregabalina aumenta la eficacia del sueño y el sueño lento profundo, con disminución del sueño REM (Rodrigo Rocamora, MD, 2008).

El efecto de la Tiagabina en pacientes adultos con insomnio primario, provoca un aumento significativo del sueño lento profundo, y una disminución de la latencia del sueño y del sueño REM (Rocamora R, 2008).

La Vigabatrina (VGB) aumenta el sueño no REM y disminuye el sueño REM (Raol YH, 2000). En ratas, el efecto crónico de la VGB muestra un aumento del sueño no REM y una disminución de los despertares (Raol y Meti, 2000).

Los datos publicados sobre los efectos de Levetiracetam (LEV) muestran cambios limitados en la arquitectura del sueño (Bazil CW, 2002 Oct; Legros B, 2002), disminución de la eficacia de sueño, y aumento de la somnolencia (Rodrigo Rocamora, MD, 2008; Zhou JY, 2012).

## **1.5. TÉCNICAS DE ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICAS. REGISTRO DE LA ACTIVIDAD BIOELECTRICA CORTICAL.**

### **1.5.1. Actividad bioeléctrica cerebral**

Los estudios electrofisiológicos sobre la epilepsia en humanos se iniciaron en el primer tercio del siglo pasado, con el desarrollo de la electroencefalografía (EEG). En 1929, el psiquiatra Hans Berger, hizo público el hallazgo de que era posible medir en humanos la actividad eléctrica cerebral (Berger H, 1938). Desde entonces, muchos investigadores han analizado la actividad bioeléctrica cerebral, tanto en el desarrollo normal, como en su relación con la epilepsia (Gibbs EL, 1947,1951; Gastaut H, 1954, 1964; Teijeira J, 1960). Se ha destacado la importancia de la posición de los electrodos, en relación a la variabilidad de la detección de las descargas con difusión cortical (Teijeira J, 1971; Aranza MF, 1974). Así como en su relación con los trastornos del sueño (Iriarte J y Artieda J, 2013; Teijeira-Azcona, 2014).

El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico que permite la evaluación de la actividad bioeléctrica cerebral. El EEG es una técnica diagnóstica de suma trascendencia en el diagnóstico de patologías neurológicas y psiquiátricas. En la práctica clínica, la actividad bioeléctrica se registra mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo (electrodos no invasivos), o a nivel cerebral profundo (mediante electrodos invasivos). La federación Interacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica, en 1958, desarrolló el denominado Sistema Internacional 10-20, que permite la unificación en la terminología y localización de dichos electrodos (Blanco T, 2012).

Las ondas registradas varían en su frecuencia, entre 1 y 50 Herzios (Hz) o ciclos por segundo. Según su frecuencia, se identifican los siguientes ritmos básicos. La actividad *gamma* (30 a 40 Hz) se relaciona con el procesamiento cortical. La actividad *beta* (13 a 30 Hz, y menor a 30 microvoltios) se detecta ante la intensa actividad mental, y el origen parece depender más de la corteza frontal. La actividad *alfa* (8 a 12 Hz, y 30-60 microvoltios) aparece en regiones posteriores cuando el paciente está con ojos cerrados y en relajación psico-física. La actividad *theta* (4 a 7 Hz), se detecta durante el sueño. Y la actividad *delta* (< de 4 Hz) se observa durante el sueño lento profundo (Aicardi J, 1994). La amplitud de las ondas lentas es variable, de 20 a 100 microvoltios. La actividad delta suele presentar una amplitud igual o superior a 100 microvoltios (Núñez-Molina A, 2004).

La vigilia se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral rápida de bajo voltaje, *ritmo o actividad beta*. Se puede registrar una actividad más rápida, *ritmo gamma*, que puede interrumpirse por estímulos auditivos. Y en regiones posteriores, en estado de reposo y con ojos cerrados, se recoge *el ritmo alfa*.

### 1.5.2. EEG basal

El EEG basal forma parte de la investigación ambulatoria inicial de los pacientes con epilepsia y se lleva a cabo principalmente con tres objetivos: a) corroborar el diagnóstico de epilepsia en pacientes con clínica sugestiva; b) ayudar a precisar el tipo de crisis y el síndrome epiléptico; y c) ayudar a identificar posibles factores desencadenantes de las crisis.

El EEG de rutina presenta, a menudo datos insuficientes o inadecuados, debido fundamentalmente, a la corta duración, 20 -30 minutos en vigilia, y a las condiciones de realización, que no permiten la disminución o retirada de los fármacos antiepilépticos con seguridad (Cosenza-Andraus ME, 2006). Los procedimientos estándar de activación, como la hiperventilación o la estimulación luminosa intermitente, deben usarse de manera rutinaria (Téllez-Zenteno JF, 2010, 2012).

La privación total de sueño (más de 24 horas seguidas sin dormir) es reconocida como factor activador de las crisis de los pacientes adultos con epilepsia. Por esta razón se utiliza como método de activación en el diagnóstico de la epilepsia (Tártara A, 1980; Fountain NB, 1998; Nijhof SL, 1999). También la privación parcial de sueño actúa como activador de las crisis (Viteri C, 2007). Aun así, en las epilepsias focales, todavía hay controversia sobre la utilidad de la privación aguda o puntual del sueño para desencadenar crisis con fines diagnósticos (Glick TH, 2002), aunque si se reconoce que la privación crónica de sueño favorece la aparición de crisis epilépticas (Malow BA, 2002).

La actividad paroxística epileptiforme intercrítica en un EEG basal sugiere mayor riesgo de recurrencia de una crisis epiléptica (Blanco T, 2012). Las descargas epileptiformes intercríticas más comunes son puntas, ondas agudas, complejos punta-onda; y pueden ser focales o generalizadas (Téllez-Zenteno JF, 2010; 2012).

### 1.5.3. Video-EEG

El registro video-EEG es necesario para corroborar el diagnóstico de epilepsia en algunos casos de pacientes epilépticos con EEG rutinario normal. Y en todos los potenciales candidatos para la cirugía de la epilepsia. El uso de la monitorización prolongada con vídeo-EEG constituye un instrumento importante de ayuda para el diagnóstico de la epilepsia, dado que permite correlacionar el registro electroencefalográfico con las manifestaciones clínicas, tanto en crisis epilépticas (Fig. 12 y 13), como en crisis no epilépticas. Sus objetivos principales son: confirmar o descartar el diagnóstico de epilepsia, clasificar los tipos de crisis y síndromes epilépticos, establecer la frecuencia de las crisis y sus factores precipitantes, proporcionar la mejor opción terapéutica, e investigar la localización de la zona epileptógena en pacientes candidatos a la cirugía de epilepsia (Iriarte J, 1998; Parra J, 1999, Blanco T, 2012).

El registro del EEG ictal es el principal componente de la evaluación prequirúrgica (Téllez-Zenteno JF, 2013). El uso de electrodos adicionales puede ayudar a mejorar la localización de las descargas, como los temporales anteriores (T1-T2), cigomaticos, y electrodos 'de la mejilla'. Los electrodos esfenoidales se han descrito tradicionalmente como la mejor herramienta para aumentar la sensibilidad en la detección de actividad eléctrica temporal mesial. En algunos pacientes, especialmente en casos de lesiones encefálicas, es posible realizar procedimientos quirúrgicos sin la necesidad de electrodos intracraneales. Sólo guiados por el vídeo-EEG de superficie y los estudios de imagen (Téllez-Zenteno JF, 2010).

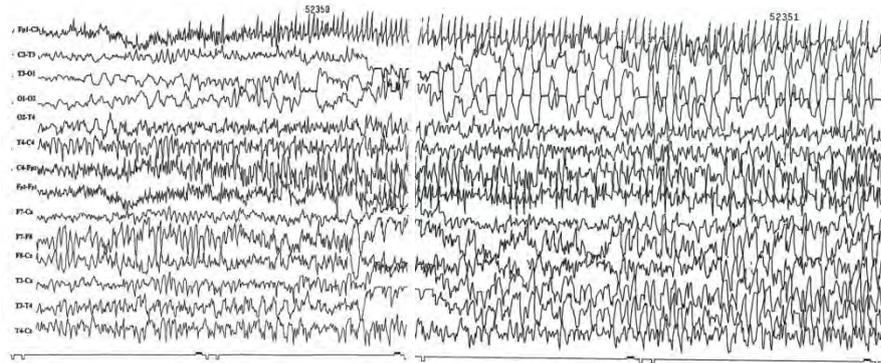
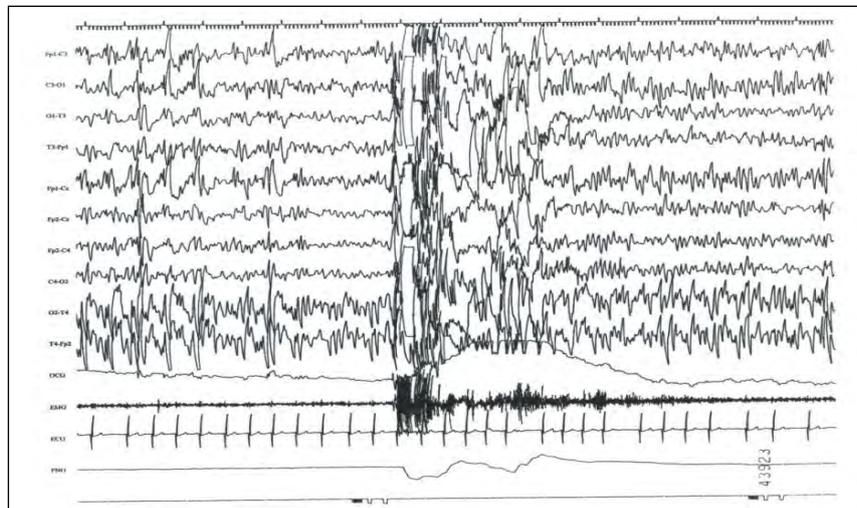


Figura 12 : EEG ictal de paciente con crisis tónico-clónica generalizada



### 1.5.4. Electrocorticograma. Electrodo intracraneales

Se denomina electrocorticograma al registro de la actividad bioeléctrica cerebral mediante electrodos invasivos, a través de una craneotomía. Los electrodos intracraneales se han convertido en el método de referencia para identificar las áreas epileptogénicas en pacientes donde los resultados de pruebas no invasivas son ambiguos (Téllez-Zenteno JF, 2013). Es necesario usar electrodos intracraneales en pacientes candidatos para la cirugía de la epilepsia, cuando las pruebas muestran resultados discordantes, como falta de hallazgos electroencefalográficos en el vídeo-EEG ictal, cambios ictales mínimos o inespecíficos, o anomalías bilaterales ictales. Así como en pacientes con epilepsia multifocal y falta de lesiones en la resonancia magnética (RM), y ante la falta de congruencia entre la RM y el EEG (Morales-Chacón LM, 2006; Téllez-Zenteno JF, 2010; Téllez-Zenteno JF, 2012).

### 1.5.5. Electroencefalograma continuo

El EEG continuo se utiliza para el estudio de pacientes con epilepsia farmacorresistente, para confirmar el diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos no epilépticos, para cuantificar las crisis en pacientes con poca respuesta al tratamiento, así como en la evaluación prequirúrgica para la cirugía de la epilepsia (Blanco T, 2012). El EEG continuo es útil en la evaluación del estado epiléptico, para su correcto diagnóstico y tratamiento (Cardoso I, 2013)

### 1.5.6. Polisomnografía

En 1942, Gibbs y Gibbs introducen el registro EEG de sueño nocturno, como procedimiento diagnóstico en el estudio de la epilepsia, debido a la influencia del sueño en la activación de las descargas paroxísticas focales y generalizadas (Gibbs EL, 1947). Se ha descrito una frecuencia de activación de los paroxismos del 51 % en el EEG de sueño respecto a la ausencia de paroxismos en el EEG de vigilia (Degen R, 1980; Samaritano M, 1991). Además, se confirma la lateralización de la actividad paroxística durante el registro electroencefalográfico nocturno, con resultados óptimos tras la cirugía (Adachi N, 1998). Algunos autores han afirmado que las descargas en el sueño REM es el indicador interictal más fiable para localizar la zona epileptógena (Viteri C, 2007; Derry CP, 2013).

La polisomnografía nocturna (PSG) consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias. La PSG deberá realizarse en horario nocturno, con un registro no menor de 6,5 horas. Y es necesario, por lo menos 180 minutos de sueño (García de Gurtubay, 2007). Los sistemas digitales de polisomnografía con vídeo sincronizado, difieren sustancialmente de los equipos analógicos de registro en papel. Permiten registrar periodos prolongados, y a continuación analizar las señales adquiridas mediante programas informáticos específicos. Aunque los registros deben ser revisados y analizados manualmente en todas las ocasiones, puesto que ningún sistema automático de procesado de esas señales ha ofrecido resultados suficientemente fiables (García de Gurtubay, 2007).

El registro polisomnográfico se utiliza para la detección de las anomalías paroxísticas intercríticas y críticas. Tiene especial interés para el diagnóstico y definición del tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, así como para la cuantificación de las crisis epilépticas, especialmente las de presentación nocturna (Peraíta-Adrados R, 1999), facilita la localización de la zona epileptógena primaria en pacientes candidatos a cirugía (Peraíta-Adrados R, 1999, 2004). Esta información registrada durante el sueño parece ser especialmente útil en los casos en los que la información neurofisiológica de rutina es controvertida, cuando éstas no son lo suficientemente precisas para establecer el diagnóstico sindrómico (Iriarte J, 1998; Peraíta-Adrados R, 1999, 2004), o cuando no ha sido posible registrar crisis durante el procedimiento de vídeo-EEG.

La polisomnografía (PSG) es fundamental para el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas, y entre epilepsia y trastornos del sueño (Peraíta-Adrados MR, 1998; Robert R, 1998; Dyken ME, 2001, Pastor J, 2001; Iriarte J, 2013), con la finalidad de evitar errores diagnósticos, y por lo tanto terapéuticos (García de Gurtubay, 2007).

### 1.5.7. EEG-Holter

El EEG-holter o monitorización ambulatoria del EEG registra la actividad bioeléctrica cerebral con electrodos de superficie fijados al cuero cabelludo con colodión. Se utiliza para documentar la cantidad, duración y tipo de sueño en monitorizaciones prolongadas, con periodos superiores a 24 horas.

Es de utilidad en el diagnóstico y definición del tipo de epilepsia, cuantificación de las crisis y valoración de la severidad clínica. Así como en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia farmacorresistente. Y en el diagnóstico definitivo de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos de origen no epiléptico (Blanco T, 2012). Es un estudio muy útil en niños, y tiene como ventaja que desaparece el efecto laboratorio. Resulta de gran interés en el estudio de hipersomnias, trastornos del ciclo vigilia-sueño, apneas del sueño, movimientos periódicos de las piernas, trastornos motores durante el sueño, trastornos episódicos como parálisis del sueño y cataplejía en la narcolepsia, y en los terrores nocturnos o sonambulismo (Espinosa ML, 1998).

### **1.5.8. Test de Latencias múltiples y Test de mantenimiento de la vigilancia**

El test de latencias múltiples de sueño, debe realizarse en el laboratorio de sueño, el día siguiente a una polisomnografía nocturna, con el objeto de asegurar un tiempo total de sueño suficiente, y además, la polisomnografía permitirá descartar posibles etiologías de la excesiva somnolencia diurna. Las indicaciones son: sospecha de narcolepsia o excesiva somnolencia diurna (ESD) que interfieren en la realización de las actividades cotidianas, y la clínica no sugiere un síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (Martínez- Salcedo E, 2001; Peraita-Adrados R, 2005; García de Gurtubay, 2007).

El test de mantenimiento de la vigilancia cuantifica la habilidad del sujeto para mantener la vigilia en unas condiciones de baja estimulación. Las variables neurofisiológicas que se registran son las mismas que en el test de latencias múltiples de sueño (García de Gurtubay, 2007).

### 1.5.9. Poligrafía respiratoria

La poligrafía respiratoria (PR) consiste en el registro de variables respiratorias y cardiacas, y de posición. En general, se utiliza como abordaje diagnóstico en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS). La principal ventaja es que se trata de un método simple, barato, y accesible, y la desventaja más importante es que no permite evaluar las variables neurofisiológicas. La PR es una alternativa aceptable para el diagnóstico de SAHS en pacientes con baja probabilidad clínica (descartar SAHS) y alta probabilidad clínica (confirmar SAHS).

### 1.5.10. Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva que mide los campos magnéticos generados por el flujo de corriente intracelular de las dendritas de las neuronas piramidales del córtex. Las variaciones en el campo magnético producidas por este flujo de corriente pueden registrarse desde el exterior del cuero cabelludo, y posteriormente ser utilizadas para localizar los generadores corticales de esa actividad, con una resolución temporal de milisegundos. La magnetoencefalografía, en combinación con la resonancia magnética, proporciona una excelente resolución espacial y temporal en el diagnóstico de la epilepsia (Amo C, 2005). La MEG es una técnica de gran utilidad para el estudio de las bases cerebrales de las funciones cognitivas. Y ofrece la posibilidad de estudiar la organización de las redes neuronales involucradas en el procesamiento lingüístico (Del Rio D, 2005; Muñoz-Yunta JA, 2006)

## 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

La Epilepsia está incluida dentro de la *Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño*. Las alteraciones del sueño en enfermos epilépticos son frecuentes y representan un tema de especial interés. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, esas alteraciones parecen no considerarse un problema importante, y pasan a un segundo plano. Esta podría ser la razón por la que frecuentemente se produce una gran demora en los estudios de polisomnografía nocturna en pacientes epilépticos.

Aunque desde hace años se vienen estudiando las alteraciones del sueño en los pacientes epilépticos, su etiopatogenia no está suficientemente aclarada. De un modo general se relaciona con una causa multifactorial. Los datos disponibles muestran resultados muy variables, a veces contradictorios, en función de la metodología y población de estudio, por lo que creemos necesario disponer de más información que permita un mejor conocimiento del tema.

El presente estudio tiene como *objetivo general* analizar la arquitectura del sueño en pacientes epilépticos de nuestro medio, mediante un estudio observacional retrospectivo. Tratamos de dar respuesta a tres cuestiones. La primera es si la epilepsia “per sé” se asocia y en qué medida a una alteración del sueño. La segunda, si esas posibles alteraciones están relacionadas con las condiciones de los pacientes en cuanto a la edad, el sexo y el tipo de actividad paroxística. Y la tercera, qué influencia pueden tener los diferentes fármacos antiepilépticos utilizados sobre la estructura del sueño.

*Los objetivos específicos* planteados fueron los siguientes:

1. Análisis de la arquitectura del sueño en pacientes epilépticos no sometidos a tratamiento antiepiléptico.
2. Estudio de la arquitectura del sueño en pacientes epilépticos, en función del sexo.
3. Estudio de la arquitectura del sueño en pacientes epilépticos, atendiendo a la edad.
4. Valoración de la arquitectura del sueño según el tipo de actividad paroxística epileptiforme.
5. Análisis comparativo de la arquitectura del sueño en pacientes epilépticos tratados con diferentes fármacos antiepilépticos y en diversas modalidades terapéuticas- monoterapia, biterapia y politerapia-, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Tipo de estudio epidemiológico

El diseño del estudio epidemiológico que hemos elegido es analítico observacional (Gosalbes V, 2002; Everitt BS, 2005). Con el interés de describir datos, así como de comparar grupos, hemos realizado un estudio retrospectivo de casos y controles. Este trabajo de investigación está formado por un grupo de casos (sujetos enfermos), y un grupo control (sujetos no enfermos).

Los pacientes a los que se les ha realizado este estudio seguían su protocolo habitual de diagnóstico y tratamiento, por ello no se ha necesitado consultar a un comité ético. Se realizó con consentimiento informado, y se ha respetado la privacidad del paciente.

Las limitaciones de este estudio son diversas. En primer lugar se trata de un estudio analítico observacional retrospectivo, por lo tanto con un protocolo definido, y sin posibilidad de modificar o ampliar las variables analizadas, ni la población de estudio.

Al ser un estudio observacional está presente el error sistemático, que se trata del sesgo producido por las relaciones entre variables o sesgo de confusión. Se ha intentado minimizar, realizando la estratificación como línea principal del estudio, atendiendo a las diferentes variables que podrían interferir en los resultados. Estos estudios son más selectivos, con unos criterios de inclusión más estrictos, y definen una población más homogénea.

## 3.2. Población de estudio y muestra

### 3.2.1. Técnicas de muestreo

La población de estudio de esta tesis es un subconjunto de pacientes epilépticos, que han sido seleccionados a partir de los sujetos remitidos al servicio de Neurofisiología Clínica, del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga, para ser estudiados mediante la polisomnografía nocturna. Durante un periodo de 8 años - desde el año 1997 hasta el año 2004-. Esta prueba diagnóstica era solicitada por un médico especialista en neurología, neuropediatría, medicina interna o psiquiatría. Los pacientes fueron derivados en su amplia mayoría por el servicio de Neurología del Hospital Universitario Carlos Haya.

Se revisaron 320 pacientes, a los cuales se les realizó un estudio de polisomnografía nocturna. Los motivos de petición eran varios, en su mayoría, pacientes con diagnóstico o sospecha de epilepsia (78,7 %); con clínica de pérdida de conciencia (12,8 %); y el resto, pacientes con trastornos del sueño (8,5 %). Tras el proceso de selección, la muestra de estudio, seleccionada para el análisis observacional casos y controles, quedó formada por 230 pacientes epilépticos y 41 sujetos control.

#### 3.2.2. Criterios de selección

-*Grupo de casos (enfermos de epilepsia)*: Pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia con tratamiento antiepiléptico, y pacientes con sospecha clínica de epilepsia sin tratamiento antiepiléptico. Todos los enfermos presentaban anomalías paroxísticas epileptiformes en el resultado neurofisiológico de la polisomnografía nocturna.

Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de trastorno del sueño concomitante, no relacionado con la epilepsia o su tratamiento (pacientes con narcolepsia, síndrome de apnea del sueño, movimientos periódicos de extremidades durante el sueño...). Y a los pacientes con crisis tónico-clónica generalizada durante la noche de estudio de la polisomnografía. Asimismo, no se incluyeron pacientes con epilepsias que modifican el sueño considerablemente, y que dificulta la diferenciación de sus fases (epilepsias con descargas generalizadas de punta-onda continua durante el sueño, síndrome de West o síndrome de Lennox-Gastaut).

- *Grupo control (no enfermos de epilepsia)*: Sujetos remitidos por pérdida de conciencia, sin diagnóstico de epilepsia, y sin diagnóstico o sospecha de algún trastorno del sueño. El resultado neurofisiológico de la polisomnografía nocturna no presentaba actividad paroxística epileptiforme.

#### 3.2.3. Grupos de estudio

Se analizaron diferentes grupos de pacientes epilépticos, seleccionados en función de diversos factores. Los estudios I, II, III, IV y V, tienen en común, que el grupo control lo forman *“sujetos no enfermos de epilepsia”*. Mientras que el estudio VI, el grupo control lo forman *“pacientes con sospecha clínica de epilepsia, sin tratamiento antiepiléptico, y con anomalías paroxísticas epileptiformes en el resultado neurofisiológico de la polisomnografía nocturna”*.

- Estudio I: Pacientes epilépticos
- Estudio II: Pacientes epilépticos según el sexo
- Estudio III: Pacientes epilépticos según la edad
- Estudio IV: Pacientes epilépticos según la modalidad de la actividad paroxística epileptiforme
- Estudio V: Pacientes epilépticos sin medicación antiepiléptica
- Estudio VI: Pacientes epilépticos según el tratamiento antiepiléptico

## 3.3. Método de estudio

### 3.3.1. Polisomnografía nocturna

Los estudios de polisomnografía nocturna se realizaron durante una noche. Se comenzaba a preparar al paciente a las 21 p.m. y se finalizaba el estudio a las 6 a.m., con una media de 8 horas de tiempo total de oscuridad. A todos los pacientes, se les realizaba un único estudio de polisomnografía nocturna, en las mismas condiciones y sin previa adaptación. Todos los estudios de polisomnografía se realizaron en el Servicio de Neurofisiología del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga. Los estudios eran analizados por un médico especialista adjunto, y distintos médicos residentes.

Para el estudio de sueño o polisomnografía nocturna se utilizó un electroencefalógrafo analógico modelo Médelec. La actividad bioeléctrica cerebral se detectó mediante un casco con sistema electrocup. El registro del electroencefalograma (EEG) constaba de 10 canales de EEG, con montaje bipolar, e incluían: prefrontal Fp1 y Fp2, central C3 y C4, temporal T3 y T4, occipital O1 y O2, y vertex Cz. De acuerdo con la normativa del sistema internacional 10 - 20. Además de los registros de electro-oculograma (EOG), electromiograma (EMG) submentoniano, electrocardiograma (ECG) y pneumograma (PNG). En ocasiones se registraba electromiografía del músculo Tibial anterior. El registro de polisomnografía constaba de 14 canales, a una velocidad de inscripción de 15 milímetros/ segundo, obtenidos en un papel especial de electroencefalografía.

A partir de este soporte gráfico, se analizaba la estructura o arquitectura del sueño, y se describía la actividad bioeléctrica cerebral durante la vigilia y el sueño, así como otros eventos significativos.

#### 3.3.2. Recogida y análisis de datos

*Las variables de estudio* son los datos recogidos a través de la petición de estudio y anamnesis. Son las siguientes:

-*Fecha*: Parámetro usado como guía.

-*Sexo (variable cualitativa nominal)*: V (varón) y M (mujer)

-*Edad (variable cuantitativa discreta)*: Pacientes epilépticos y sujetos control, de 8 a 65 años y clasificados por grupos de edades: 8 - 15 años, 16 - 25 años, 26 - 35 años, 36 - 50 años, 51 – 65 años. Pacientes epilépticos con edades comprendidas entre 4- 7 años, y 66- 75 años.

- *Petición (variable cualitativa nominal)*: Motivo de petición por el que se realizaba el estudio polisomnográfico, solicitada por un médico especialista.

- *Tratamiento antiepiléptico (variable cualitativa nominal)*: Tratamiento que el paciente tomaba en el momento del estudio neurofisiológico, con una duración mínima del mismo tratamiento de un mes. FAEs en monoterapia, biterapia o politerapia. Las dosis de mantenimiento de los FAEs eran: CBZ- carbamazepina (niños: 10-15 mg/Kg/ día y en adultos: 600-1200 mg/ día), PHT -fenitoína (niños: 5-6 mg/ Kg/ día y adultos: 200-500 mg/día en adulto), VPA- ácido valproico (niños: 20-30 mg/ Kg/ día y adultos: 1000-3000 mg/día), PB- fenobarbital (niños: 3-5 mg/Kg/día y adultos: 50-200 mg/ día) , LTG- lamotrigina (monoterapia : 3-6 mg/Kg/ día y asociada a VPA: 1-5 mg/Kg/ día), VGB- vigabatrina (niños: 50-200 mg/ Kg/ día y adultos: 1000-3000 mg/día), TPM- topiramato (niños: 2-6 mg/Kg/día y adultos: 200-500 mg/día), CLB- clobazán (niños: 0,2-2 mg/Kg/ día y adultos: 20-40 mg/ día), CZP-clonazepán (0,1-0,3 mg /Kg/ día y adultos 1-4 mg/ día en adultos), GBP- gabapentina (niños: 30-45 mg/ kg/ día y adultos: 1200-3600 mg/ Kg/ día) y OXC- oxcarbamazepina (niños: 20-30 mg/ Kg/ día y adultos: 900-2400 mg/ día).

*Las variables de respuesta* incluyen el análisis cuantitativo y cualitativo de la estructura o arquitectura del sueño mediante el análisis macroestructural del sueño. La codificación de las fases se realizaba de un modo manual, reconociendo las distintas fases de sueño, y anotando los tiempos de duración. De acuerdo con los criterios definidos por Rechtschaffen y Kales (Rechtschaffen A, Kales A, 1968). Asimismo se identificaba el tipo de anomalías paroxísticas objetivadas. Las variables de sueño analizadas eran las siguientes:

- *I.E.S. (variable cuantitativa continua)*: “Índice de eficacia del sueño”, porcentaje que se calcula con el tiempo total de sueño (suma de los estadios I, II, III- IV y REM, medido en minutos), en relación al tiempo total de oscuridad (que corresponde al tiempo que el paciente permanece en la cama con registro polisomnográfico, medido en minutos).
- *LAT S. (variable cuantitativa continua)*: “Latencia de sueño” periodo comprendido entre el inicio del registro y el comienzo del sueño. Como requisito es necesario, primera y segunda fase de sueño, consecutivas; o el inicio en otra fase de sueño, medida en minutos
- *Estadios o fases del sueño (variables cuantitativas continuas)*: Determinadas en función de los criterios definidos por Rechtschaffen y Kales. El tiempo de duración de las fases se contabilizaba en minutos, y luego se calculaba el porcentaje de cada fase en relación al total de tiempo total de sueño.

- FI: Porcentaje de la fase I del sueño lento superficial (Fig. 14)
- FII: Porcentaje de la fase II del sueño lento superficial (Fig. 15)
- FIII-IV: Porcentaje de la fase III-IV o sueño lento profundo (Fig. 16)
- REM: Porcentaje del sueño REM (Fig. 17)

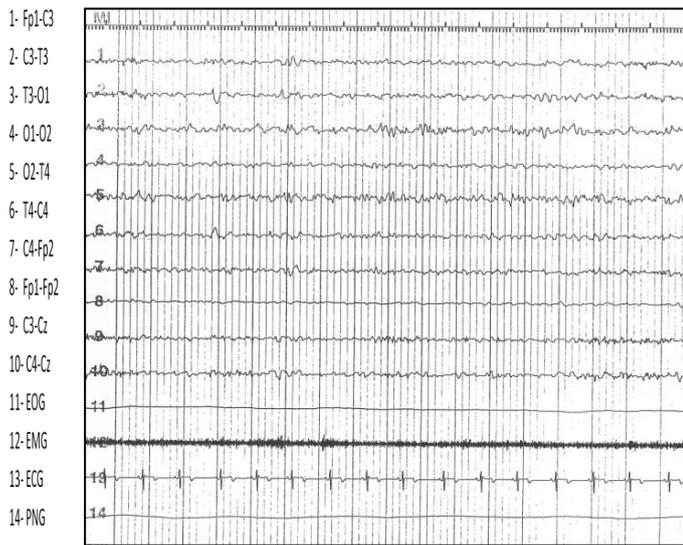


Figura 14. Fase I del sueño superficial

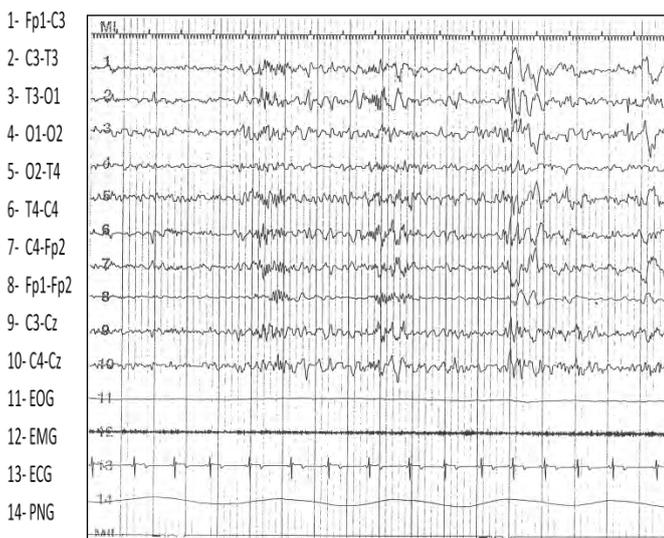


Figura 15. Fase II del sueño superficial

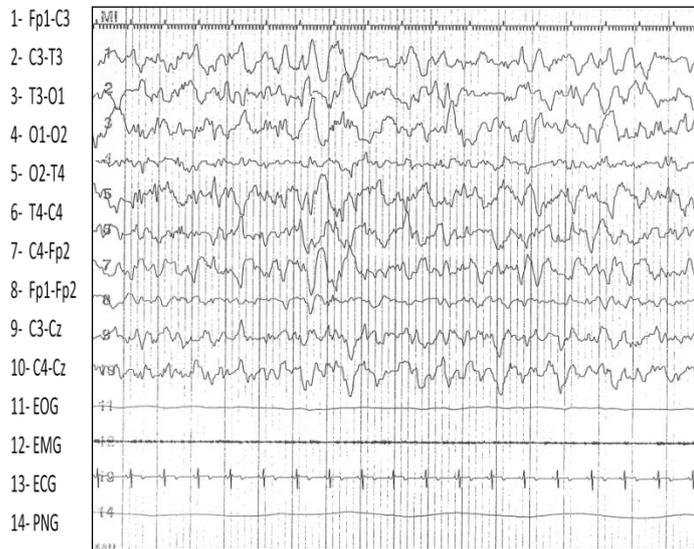


Figura 16. Fase de sueño III-IV

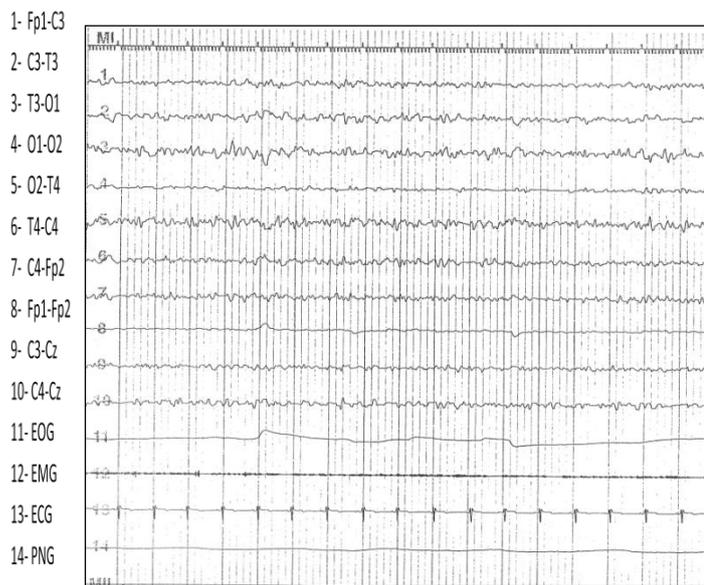


Figura 17. Fase de sueño REM

- Patrón de EEG según las anomalías paroxísticas (variable cualitativa nominal)

- A: Sin anomalías paroxísticas
- B: Actividad paroxística focal (Fig.18)
- C: Actividad paroxística focal y actividad paroxística generalizada.
- D: Actividad paroxística generalizada (Fig. 19)

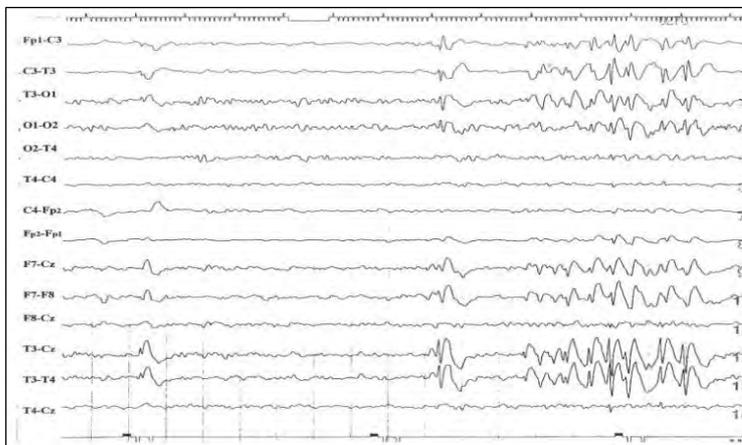


Figura 18: Actividad paroxística focal epileptiforme durante el sueño no REM

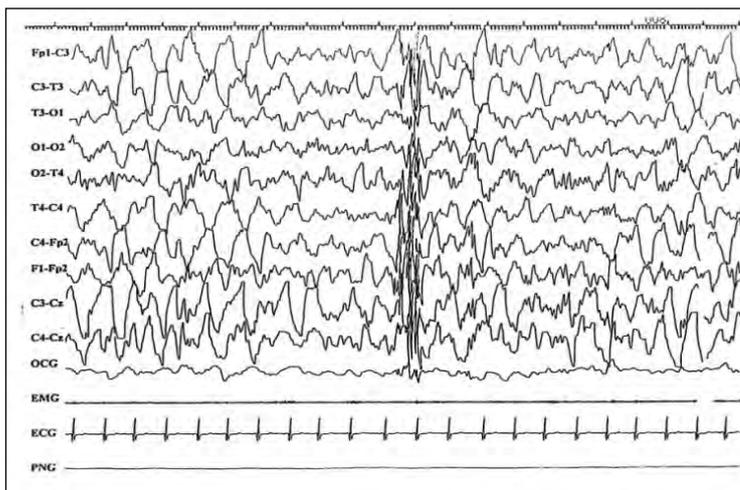


Figura 19: Actividad paroxística generalizada epileptiforme durante el sueño no REM

#### 3.4. Análisis estadístico.

##### 3.4.1. Estadística descriptiva.

Se ha utilizado para describir y resumir el conjunto de datos. En el apartado de resultados se representan los datos descriptivos mediante tablas de valores que sintetiza la información: de tendencia central, de dispersión y de forma. En algunos estudios, sólo se ha realizado análisis descriptivo, tipo serie de casos, cuando las muestras eran pequeñas, o por carecer de grupo control. Los resultados se han analizado en relación al intervalo de confianza al 95% del grupo control de sujetos sin epilepsia, así como sus tendencias.

##### 3.4.2. Estadística inferencial.

Estadísticamente la hipótesis que se va a contrastar es “no existen diferencias”. Se va a rechazar  $H_0$  y se va a aceptar  $H_a$ , asumiendo un riesgo de error conocido, menor de 0,05. *El error aleatorio* en nuestro trabajo es inevitable, al analizar muestras. El tamaño de la muestra va a variar, dependiendo del estudio realizado.

Mediante el programa informático estadístico de análisis de datos -SPSS-, se han realizado las comparaciones de los distintos estudios. En todos los estudios, se han comparado la media de los datos cuantitativos de una variable (IES, LS, LR, FI, FII, FIII-IV ó sueño REM), del grupo de estudio y del grupo control.

En los casos en los que la distribución de la variable cuantitativa en cada una de las categorías de la variable cualitativa no se alejaba de la normalidad, es decir seguía una distribución normal, el test utilizado era la prueba paramétrica de T de Student, teniendo en cuenta previamente si las varianzas eran o no homogéneas. Y en los casos en los que la variable cuantitativa se alejaba de la normalidad o el tamaño de la muestra era pequeño, se utilizaba la prueba no paramétrica de U de Man - Whitney. En el apartado de resultados se va a indicar el tipo de test elegido en cada ocasión. Para relacionar las variables cualitativas con el grupo, hemos utilizado las tablas de contingencia y el test chi cuadrado.

En nuestro trabajo, el error sistemático producido por el sesgo de confusión se ha intentado minimizar mediante la estratificación, en relación a los factores intrínsecos de los pacientes, consiguiendo muestras más homogéneas. Otro error sistemático sería el efecto laboratorio, que por ser un estudio observacional retrospectivo, no se ha podido realizar un proceso de adaptación de estos pacientes. Este error disminuye al comparar pacientes, a los cuales, se les ha realizado el estudio de polisomnografía en las mismas condiciones, y en el mismo lugar y del mismo modo. La fiabilidad de la medida va a estar condicionada por la variabilidad biológica intrínseca individual, así como la adaptación a unas condiciones no habituales. Por esta razón, los resultados no se han comparado con los parámetros descritos de normalidad.

## 4. RESULTADOS

Los resultados serán expuestos a continuación, mediante gráficos y tablas de valores. En los gráficos se han marcado, mediante asteriscos, el grado de significación estadística:

- \* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10
- \*\* grado de significación estadística menor de 0,05

### 4.1. Estudio I: Pacientes epilépticos estudiados globalmente

**Estudio comparativo de todos los pacientes epilépticos - con y sin tratamiento antiepiléptico- respecto al grupo control.**

Realizado en 271 sujetos, varones y mujeres, con edades comprendidas entre 8 y 65 años.

- Grupo de estudio: 230 pacientes epilépticos, con o sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 41 sujetos sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

TABLA I. Datos del sueño del grupo control

N:41	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Intervalo de confianza
IES	70,4	70,0	17,2	60,4	82,3	2,7	64,97-75,82
LATS	59,3	49,6	46,5	26,6	88,3	7,3	44,62-73,97
LATR	251,4	199,7	156,1	127,1	309,6	24,4	202,12-300,67
F I	7,7	3,7	9,5	2,8	9,0	1,5	4,7-10,69
F II	61,5	63,0	12,8	54,2	70,0	2,0	57,46-65,54
FIII-IV	16,3	15,1	8,0	11,9	20,3	1,2	13,77-18,82
REM	13,1	11,3	9,7	5,9	21,2	1,5	10,03-16,16

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

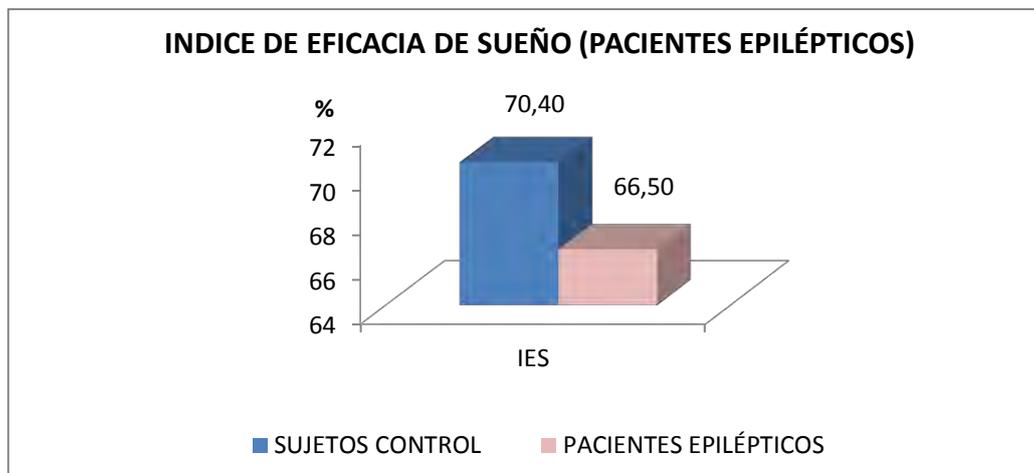
TABLA II. Datos del sueño de los pacientes epilépticos

N:230	Media	Mediana	Desviación Típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P < de
IES	66,5	69,8	19,3	52,9	81,5	1,3	P	,193
LAT S	55,1	41,8	51,5	22,9	67,2	3,4	No P	,395
LAT R	287,0	238,5	153,6	158,3	443,2	10,1	P	,184
F I	6,0	4,4	5,7	2,1	7,7	,4	No P	,711
F II	66,9	66,3	13,9	56,2	75,8	,9	P	<b>,018</b>
F III-IV	17,7	17,3	11,1	9,6	23,9	,7	P	,359
REM	9,2	8,6	7,9	1,1	14,4	,5	No P	<b>,017</b>

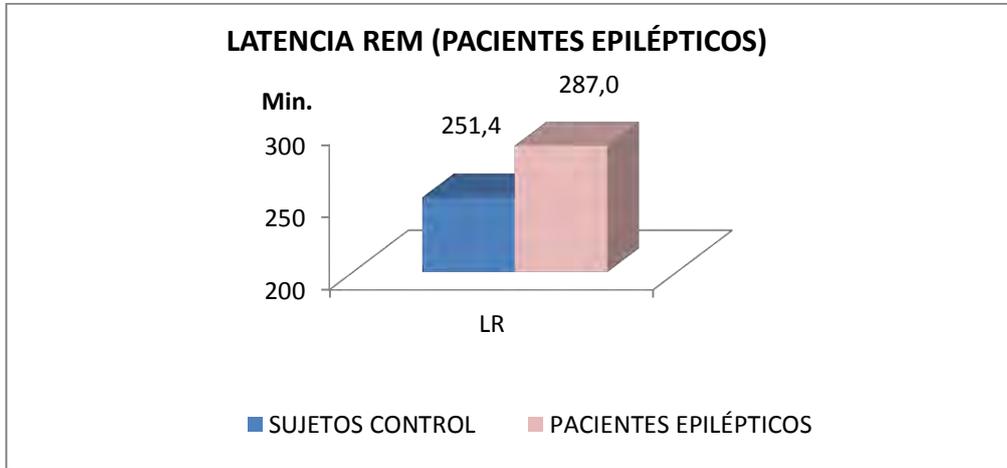
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

Los pacientes epilépticos analizados de forma global, independientemente de la actividad paroxística, con y sin tratamiento antiepiléptico, presentan *mayor porcentaje de fase II y menor porcentaje de sueño REM* que los sujetos control, con diferencias estadísticamente significativas (Fig. 22).

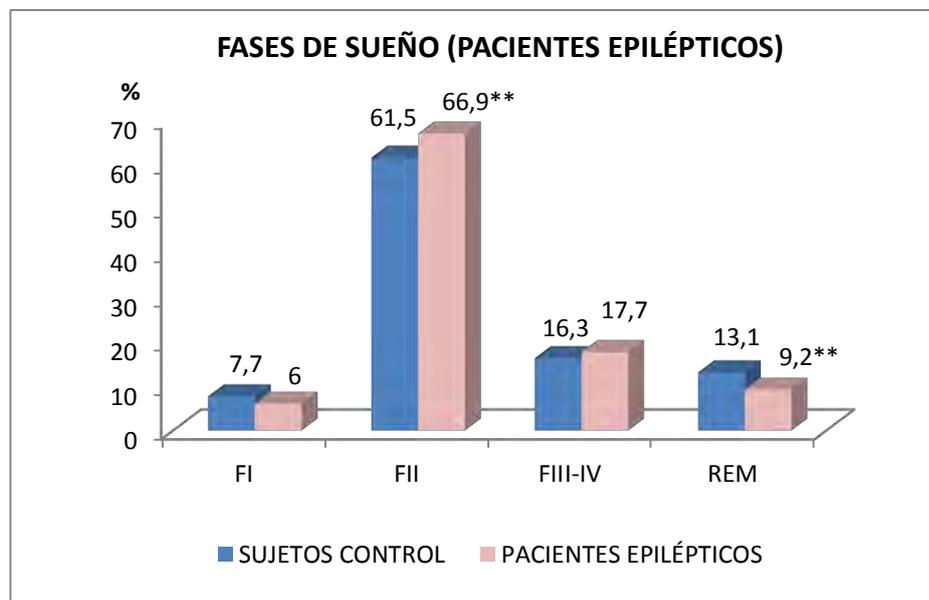
Asimismo los pacientes epilépticos presentan menor IES (Fig. 20) y mayor latencia REM (Fig.21), en relación a los sujetos control, aunque sin diferencias significativas.



**Fig.20: Estudio I. Índice de eficacia de sueño (%).Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tratamiento y de la actividad paroxística).**



**Fig.21: Estudio I. Latencia REM (minutos). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tratamiento y de la actividad paroxística).**



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig.22: Estudio I. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tratamiento y de la actividad paroxística).**

#### 4.2. Estudio II: Pacientes epilépticos según el sexo

No se han observado diferencias significativas respecto al sexo, entre el grupo control y el grupo de pacientes epilépticos ( $p < 0,275$ ). En el grupo de los sujetos control se estudian 25 mujeres y 16 varones (Fig. 23). En el grupo de pacientes epilépticos se estudian 119 mujeres y 111 varones (Fig. 24).



Fig. 23. Sujetos varones (%) y mujeres (%), en el grupo de los sujetos control de 8 a 65 años.

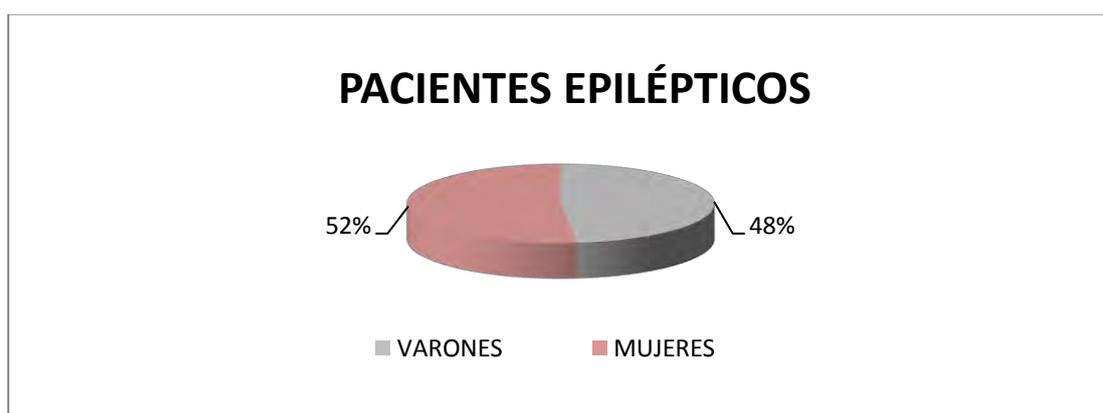


Fig. 24. Sujetos varones (%) y mujeres (%) en el grupo de los pacientes epilépticos, de 8 a 65 años, independientemente del tipo de paroxismos y del tratamiento antiepiléptico.

### Estudio II.a. Comparación entre el grupo de varones epilépticos respecto a los varones control, con edades comprendidas entre 8 y 65 años

- Grupo de estudio: 111 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 varones sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA III. Datos del sueño de los varones control**

N:16	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	74,2	70,7	15,9	62,9	89,3	4,0
LAT S	60,3	45,0	54,8	14,7	102,5	13,7
LAT R	277,1	224,0	158,4	159,0	364,7	39,6
F I	10,0	4,3	12,5	2,5	13,0	3,1
F II	62,2	60,3	10,0	56,3	70,2	2,5
F III-IV	15,2	13,7	6,1	11,2	20,2	1,5
REM	14,1	16,2	10,1	5,9	20,9	2,5

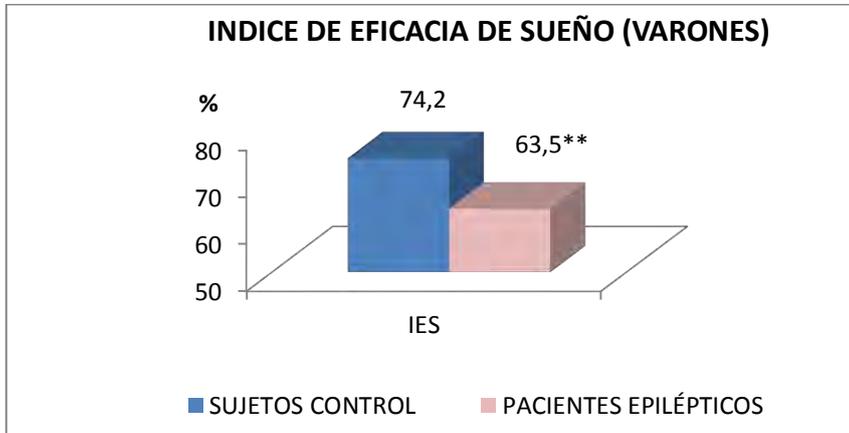
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

TABLA IV. Datos del sueño de los varones epilépticos

N:111	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P < de
IES	63,5	69,1	20,3	50,2	79,2	1,9	P	<b>,025</b>
LAT S	58,6	42,9	58,6	22,9	67,6	5,6	No P	,919
LAT R	307,3	268,6	158,5	171,7	514,2	15,0	No P	,670
F I	6,8	5,3	6,0	3,0	8,2	,6	No P	,884
F II	68,2	66,7	13,8	58,0	77,1	1,3	P	<b>,044</b>
F III-IV	16,5	16,8	10,6	9,3	22,9	1,0	P	,470
REM	8,4	7,0	7,8	,0	13,7	,7	No P	<b>,026</b>

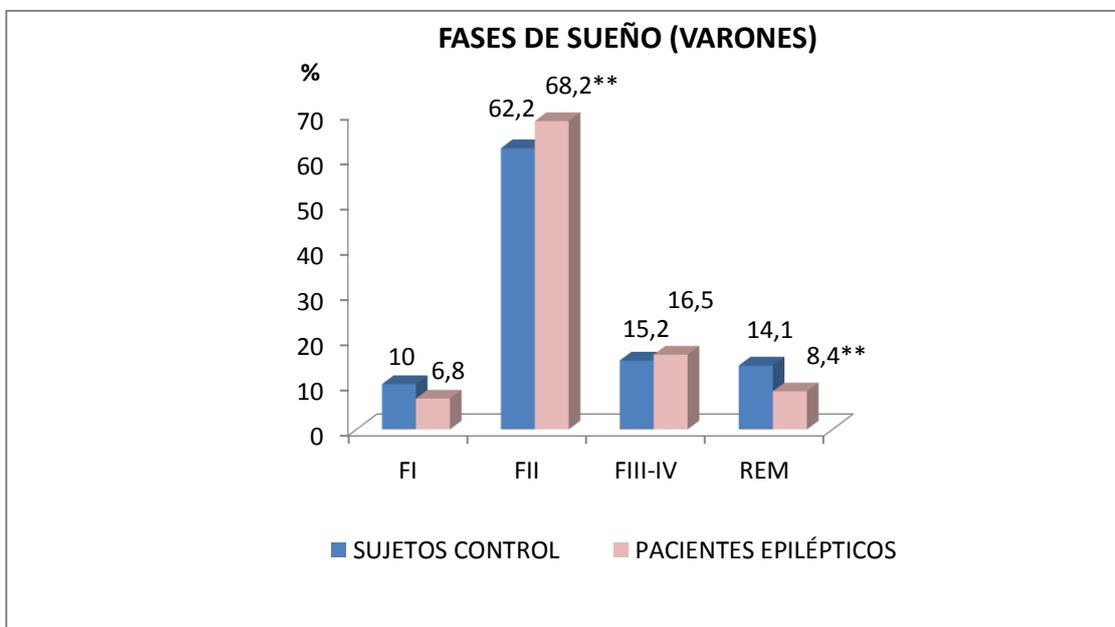
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

Los pacientes epilépticos varones, independientemente del tipo de actividad paroxística, presentan un *mayor porcentaje de la fase II, un menor porcentaje del sueño REM y un menor porcentaje del índice de eficacia de sueño* (Fig. 25 y 26), en relación a los sujetos varones control, con diferencias estadísticamente significativas.



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 25: Estudio II. a. Índice de eficacia de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento).**



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig.26: Estudio II. a. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento).**

**Estudio II. b. Comparación entre el grupo de mujeres epilépticas respecto a las mujeres control, con edades comprendidas entre 8 y 65 años.**

- Grupo de estudio: 119 pacientes epilépticas, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 25 mujeres sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA V. Datos del sueño de las mujeres control**

N:25	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	68,0	70,0	17,9	60,4	80,9	3,6
LAT S	58,7	49,6	41,5	27,6	78,9	8,3
LAT R	235,0	195,0	155,5	114,0	269,1	31,1
F I	6,2	3,3	6,7	2,8	6,9	1,3
F II	61,1	64,0	14,5	53,5	68,4	2,9
F III-IV	17,0	15,3	9,0	12,0	20,3	1,8
REM	12,5	8,9	9,6	5,9	21,2	1,9

**TABLA VI. Datos del sueño de las mujeres epilépticas**

N:119	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P < de
IES	69,3	70,7	18,0	58,1	84,7	1,6	P	,754
LAT S	51,7	40,2	43,9	22,3	67,2	4,0	No P	,222
LAT R	268,0	216,2	146,9	144,5	375,0	13,5	No P	,196
F I	5,2	3,6	5,3	1,9	6,9	,5	No P	,505
F II	65,7	65,6	14,0	55,2	74,4	1,3	P	,157
F III-IV	18,7	18,0	11,5	11,9	24,8	1,1	P	,431
REM	9,9	9,4	7,9	2,1	16,0	,7	No P	,278

En este estudio, realizado en el grupo de las mujeres, se observan tendencias similares al estudio realizado en varones, excepto en el IES. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

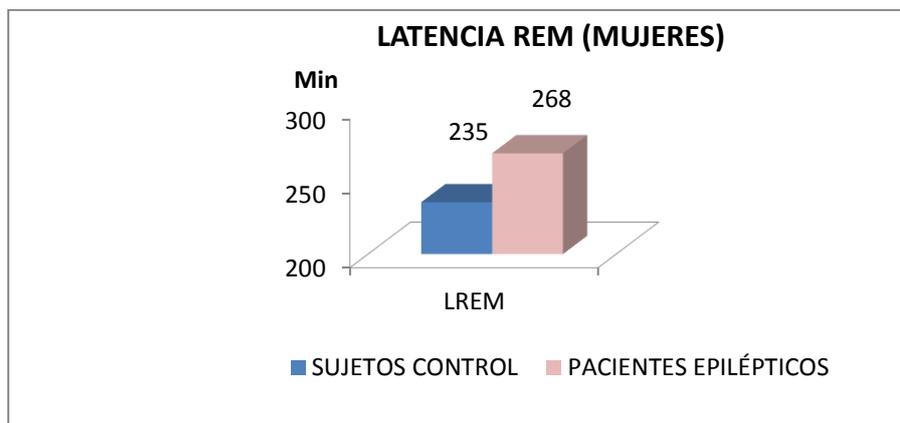


Fig. 27: Estudio II. b. Latencia REM (minutos). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento).

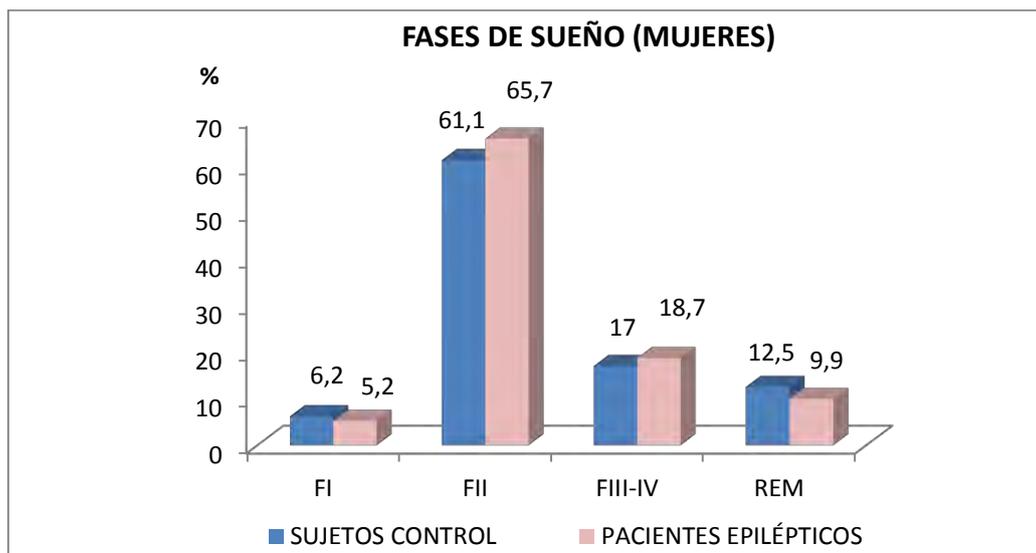


Fig. 28: Estudio II. b. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento).

### 4.3. Estudio III: Pacientes epilépticos según la edad

Se van a realizar diferentes estudios, en función del rango de edad, independientemente del sexo.

#### Estudio III. a. Comparación entre los pacientes epilépticos de 8 a 15 años, respecto al grupo control de 8 a 15 años.

- Grupo de estudio: 29 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 4 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA VII. Datos del sueño de los sujetos control, con edades comprendidas entre 8-15 años.**

N:4	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	88,3	93,8	12,4	80,9	95,6	6,2
LAT S	32,3	28,5	23,9	13,6	51,1	12,0
LAT R	185,9	155,9	104,9	106,8	265,1	52,5
F I	4,0	2,3	4,4	1,3	6,7	2,2
F II	52,1	51,3	5,6	47,6	56,6	2,8
F III-IV	20,1	20,3	2,2	18,8	21,5	1,1
REM	26,0	27,9	6,8	21,0	31,0	3,4

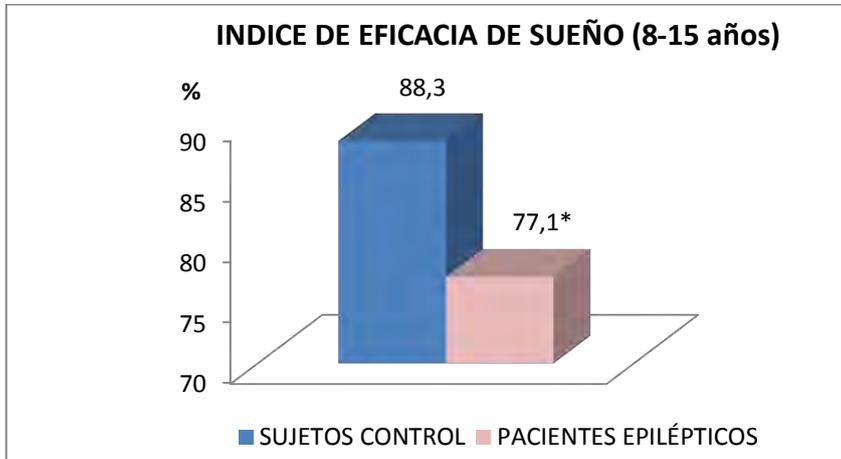
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

**TABLA VIII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 8-15 años.**

N:29	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P< de
IES	77,1	76,3	12,2	70,1	88,1	2,3	No P	,092
LAT S	49,8	44,9	36,4	19,6	69,2	6,8	No P	,295
LAT R	197,1	196,1	82,1	130,2	239,4	15,2	No P	,783
F I	5,2	3,7	4,1	2,3	6,9	,8	No P	,321
F II	60,0	58,9	11,3	53,5	66,7	2,1	No P	,364
F III-IV	22,4	21,7	8,7	18,1	27,1	1,6	No P	,712
REM	15,2	14,1	7,9	9,4	19,0	1,5	No P	<b>,042</b>

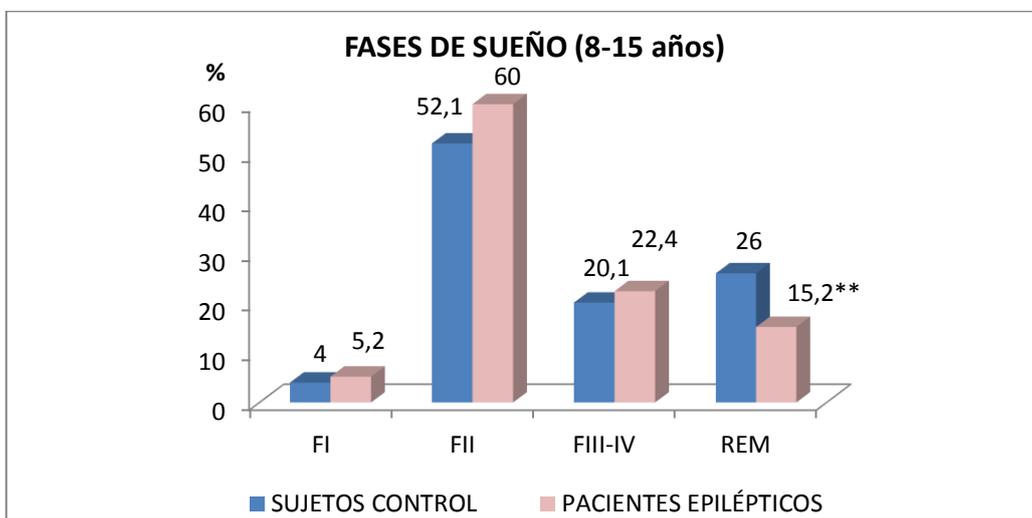
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

En este estudio IIIa, se observa mayor porcentaje significativo de sueño REM en los niños epilépticos de 8 a 15 años con respecto a los niños control de la misma edad (Fig. 30). Se observa una tendencia relevante en el índice de eficacia de sueño (IES), con menor IES en los niños epilépticos, en relación a los niños control (Fig. 29).



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

**Fig. 29: Estudio III. a. Índice de eficacia de sueño (%).** Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento). Edades comprendidas entre 8-15 años.



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 30: Estudio III. a. Fases de sueño (%).** Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento). Edades comprendidas entre 8-15 años.

### III. b. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos de 16 a 25 años, respecto al grupo control de 16 a 25 años.

- Grupo de estudio: 62 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 10 pacientes sin diagnóstico de epilepsia ni trastorno del sueño, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

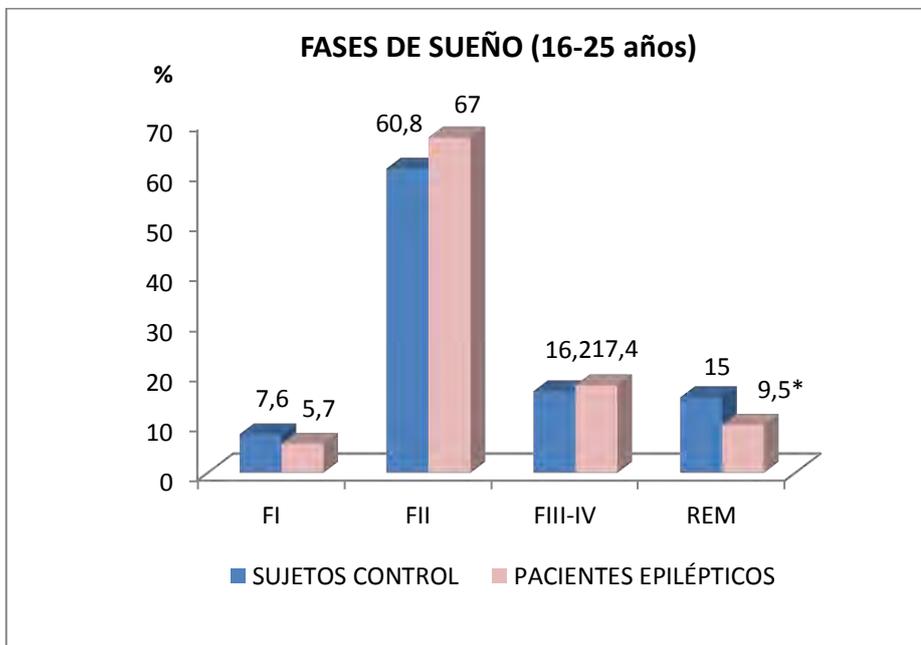
**TABLA IX. Datos del sueño de los sujetos control, con edades comprendidas entre 16-25 años.**

N:10	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	67,5	72,3	20,9	61,7	82,3	6,6
LAT S	64,2	40,8	57,4	33,6	103,6	18,1
LAT R	231,1	205,7	130,8	142,0	269,1	41,4
F I	7,6	3,5	9,1	3,0	9,3	2,9
F II	60,8	65,2	16,0	60,0	70,4	5,1
F III-IV	16,2	12,3	10,1	10,4	20,0	3,2
REM	15,0	16,7	9,7	7,2	23,0	3,1

**TABLA X. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 16-25 años.**

N:62	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,5	72,0	18,8	57,3	84,7	2,4	No P	,301
LAT S	51,6	39,6	55,8	23,9	54,6	7,1	No P	,515
LAT R	287,5	212,7	164,0	149,1	514,2	20,8	No P	,522
F I	5,7	3,7	5,7	2,0	7,2	,7	No P	,585
F II	67,0	65,9	11,8	58,0	71,9	1,5	No P	,557
F III-IV	17,4	18,2	8,7	11,0	23,5	1,1	No P	,390
REM	9,5	7,9	8,4	,0	15,5	1,1	No P	,066

En este estudio IIIb, se observan tendencias similares al estudio inicial, excepto en el índice de eficacia de sueño. Los pacientes epilépticos de 16 a 25 años presentan menor sueño REM que los sujetos control de la misma edad, con diferencias relevantes, casi significativas (Fig. 31).



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

**Fig. 31: Estudio III. b. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (independientemente del tipo de actividad paroxística y del tratamiento). Edades comprendidas entre 16-25 años, independientemente del sexo.**

**Estudio III. c. Comparación entre los pacientes epilépticos de 26 a 35 años, respecto al grupo control de 26 a 35 años.**

- Grupo de estudio: 44 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 12 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XI. Datos del sueño de los sujetos control, con edades comprendidas entre 26-35 años.**

N:12	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	68,8	69,4	14,3	61,8	78,6	4,1
LAT S	65,9	53,1	52,0	29,8	90,2	15,0
LAT R	281,5	183,4	196,1	120,6	507,5	56,6
F I	6,6	4,3	7,6	2,9	7,5	2,2
F II	62,6	59,5	11,7	57,9	71,1	3,4
F III-IV	17,4	16,0	8,4	12,0	19,2	2,4
REM	12,2	11,1	10,0	3,0	22,6	2,9

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

**TABLA XII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 26-35 años.**

N:44	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	65,8	67,4	18,1	55,1	77,9	2,7	No P	,649
LAT S	49,7	38,2	40,6	22,8	59,8	6,1	No P	,247
LAT R	292,9	269,2	146,9	182,1	419,5	22,1	No P	,603
F I	5,5	3,9	6,5	1,6	7,4	1,0	No P	,583
F II	66,1	68,6	15,5	57,1	74,8	2,3	No P	,364
F III-IV	19,9	16,8	13,8	10,4	25,6	2,1	No P	,712
REM	8,3	7,6	7,0	1,7	13,2	1,1	No P	,287

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

En este estudio IlIc, realizado en pacientes epilépticos de edades comprendidas entre 26 y 35 años, se observan tendencias similares al estudio inicial. Sin diferencias estadísticamente significativas.

**Estudio III. d. Comparación entre los pacientes epilépticos de 36 a 50 años, respecto al grupo control de 36 a 50 años.**

- Grupo de estudio: 61 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 9 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XIII. Datos del sueño de los sujetos control, con edades comprendidas entre 36-50 años.**

N:9	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	71,4	79,5	15,7	59,9	82,3	5,2
LAT S	55,9	50,6	37,6	26,6	78,9	12,5
LAT R	228,9	195,0	159,9	112,2	237,9	53,3
F I	11,3	4,9	14,5	3,3	13,0	4,8
F II	64,9	68,4	12,3	53,5	75,0	4,1
F III-IV	13,1	13,0	6,1	7,5	17,3	2,0
REM	10,2	7,8	7,8	4,6	17,7	2,6

**TABLA XIV. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 36-50 años.**

N:61	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	62,8	65,8	21,5	47,1	80,3	2,8	No P	,301
LAT S	61,5	44,3	59,9	22,3	80,3	7,7	No P	,792
LAT R	316,4	322,6	158,6	179,5	514,2	20,3	No P	,122
F I	6,9	5,5	6,2	3,3	7,7	,8	No P	,765
F II	68,2	69,0	14,1	57,5	77,2	1,8	No P	,557
F III-IV	16,0	15,6	10,4	9,3	22,1	1,3	No P	,390
REM	7,5	6,5	7,2	,0	12,8	,9	No P	,289

En este estudio III d, se observan tendencias similares al estudio inicial. No se obtienen diferencias significativas.

**Estudio III. e. Comparación entre los pacientes epilépticos de 51 y 65 años, respecto al grupo control de 51 y 65 años.**

- Grupo de estudio: 34 pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 6 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XV. Datos del sueño de los sujetos control, con edades comprendidas entre 51-65 años.**

N:6	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	65,4	63,2	18,4	53,0	67,6	7,5
LAT S	61,3	53,1	45,3	26,0	112,3	18,5
LAT R	302,6	228,2	146,4	213,5	401,1	59,8
F I	9,0	5,6	7,1	,4	15,0	2,9
F II	62,0	65,0	14,1	59,2	69,6	5,7
F III-IV	16,8	18,1	8,8	12,2	22,0	3,6
REM	7,6	6,4	6,4	4,0	10,1	2,6

**TABLA XVI. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 51-65 años.**

N:34	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	61,4	61,0	19,6	44,9	79,2	3,4	No P	,649
LAT S	61,2	48,1	51,7	25,6	81,5	8,9	No P	,835
LAT R	302,0	270,8	159,3	153,5	514,2	27,3	No P	,760
F I	6,0	5,3	4,8	2,0	8,4	,8	No P	,970
F II	71,4	71,1	15,4	57,4	86,5	2,6	No P	,272
F III-IV	14,2	12,3	12,6	3,8	20,4	2,2	No P	,362
REM	7,7	7,4	6,9	,0	13,3	1,2	No P	,985

En este estudio IIIe, sólo se observan las mismas tendencias al estudio inicial en las variables IES y fase II. Sin diferencias significativas.

### Estudio III. f. Datos descriptivos de los pacientes epilépticos menores de 8 años y mayores de 65 años

Estudio descriptivo, realizado en 9 sujetos de 4 a 7 años, y en 4 sujetos de 66 a 70 años. Son pacientes epilépticos, con y sin tratamiento antiepiléptico, y con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XVII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 4-7 años.**

N:9	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	88,4	93,6	11,6	84,5	96,2	3,7
LAT S	26,3	26,2	16,5	14,9	30,3	5,2
LAT R	103,5	102,6	44,0	53,5	142,7	13,9
F I	4,1	2,5	4,0	1,8	7,9	1,3
F II	53,0	53,1	9,9	42,6	60,6	3,1
F III-IV	19,7	18,9	7,5	12,3	20,2	2,4
REM	23,7	24,4	4,9	19,9	27,2	1,6

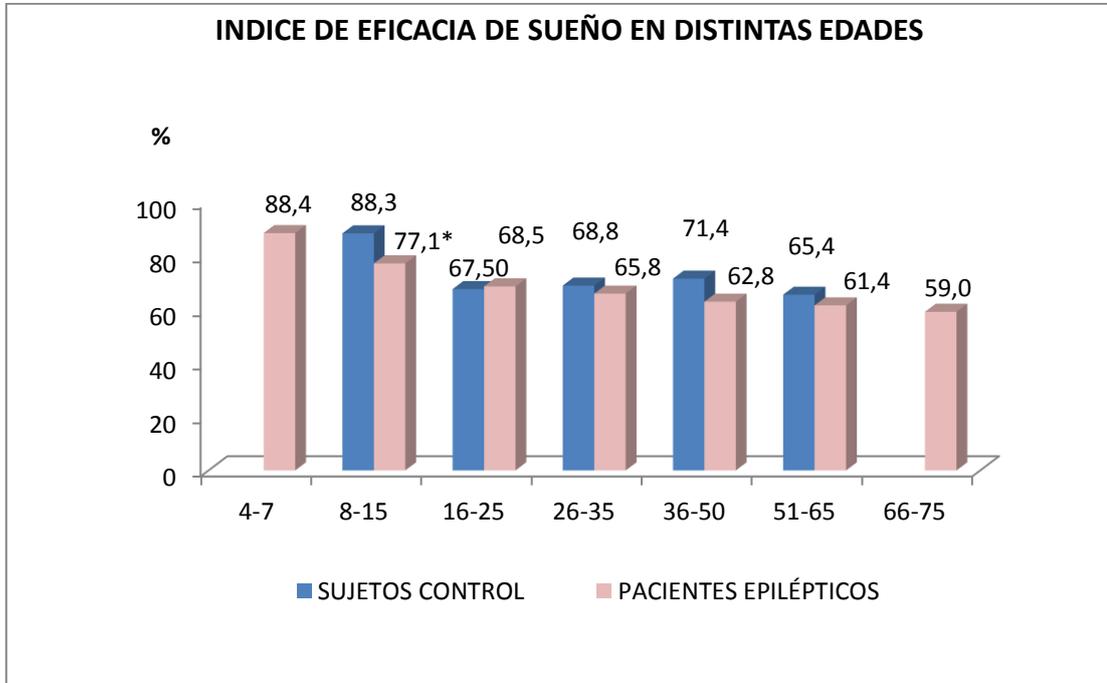
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

**TABLA XVIII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre 66-70 años.**

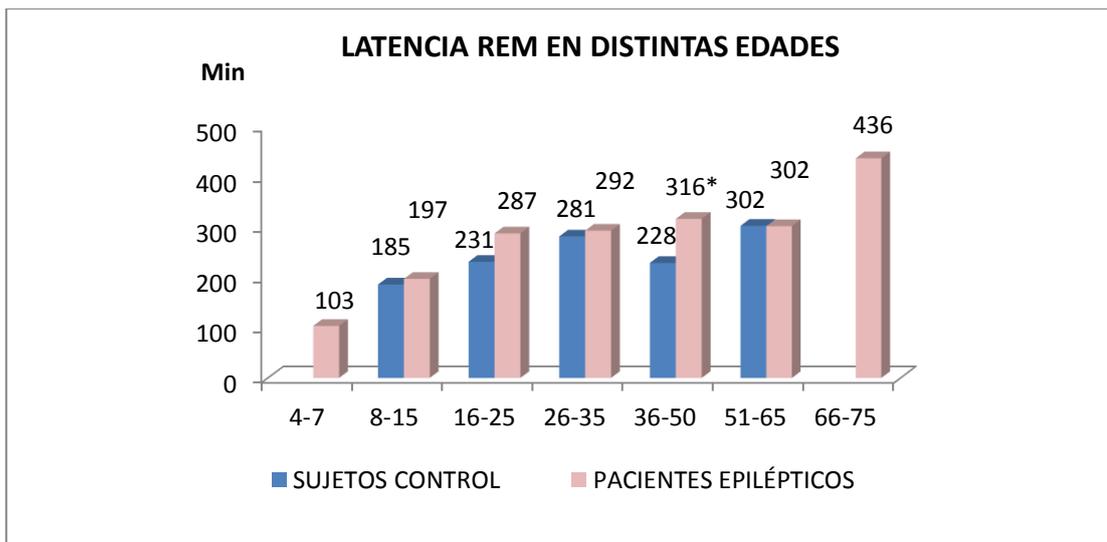
N:4	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	59,0	58,0	3,3	57,4	59,0	1,5
LAT S	39,3	34,3	15,4	30,0	39,3	6,9
LAT R	436,7	514,2	134,3	436,7	514,2	60,1
F I	4,5	4,5	2,9	2,9	4,6	1,3
F II	74,0	75,5	8,3	74,0	78,3	3,7
F III-IV	17,9	20,2	5,2	17,9	21,1	2,3
REM	3,5	,0	6,0	,0	3,5	2,7

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje).

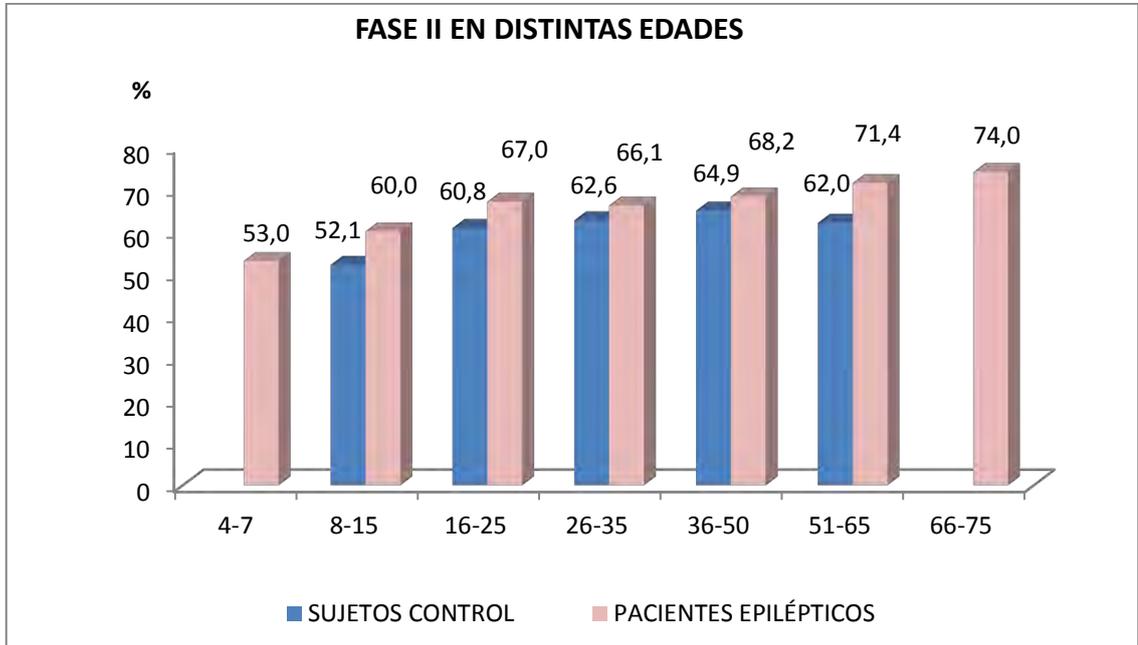
En algunas variables del sueño hemos observado una modificación con el paso de los años. El índice de eficacia de sueño (IES) presenta una tendencia a disminuir con la edad (Fig. 32). La latencia REM presenta una tendencia a aumentar con la edad (Fig. 33). La fase II tiende a aumentar con la edad (Fig. 34). Y el sueño REM presenta una tendencia a disminuir con el paso de los años (Fig. 35).



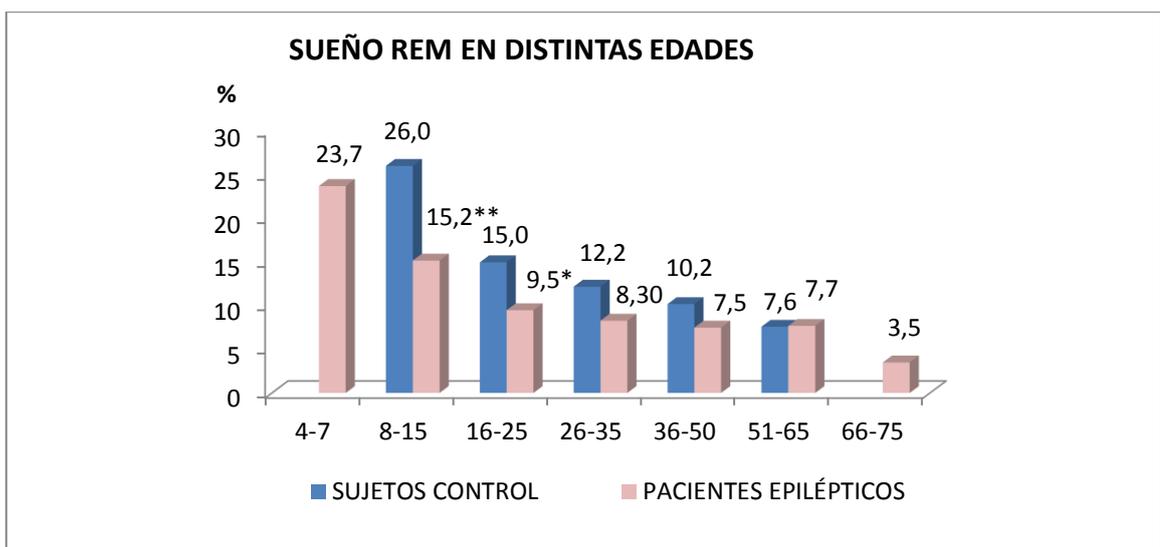
**Fig. 32:** Estudio III. f. Índice de eficacia de sueño (%) por grupos de edades. Pacientes epilépticos y sujetos control.



**Fig. 33:** Estudio III. f. Latencia REM (minutos), por grupos de edades. Pacientes epilépticos y sujetos control.



**Fig. 34:** Estudio III. f. Fase de sueño II (%) por grupos de edades. Pacientes epilépticos y sujetos control.



**Fig. 35:** Estudio III. f. Sueño REM (%), por grupos de edades. Pacientes epilépticos y sujetos control.

#### 4.4. Estudio IV: Pacientes epilépticos según la actividad paroxística epileptiforme

Se realizan dos estudios en función de la actividad paroxística, independientemente del sexo, y edades comprendidas entre 8 y 65 años.

##### Estudio IV. a. Comparación entre los pacientes epilépticos con actividad paroxística focal, respecto al grupo control.

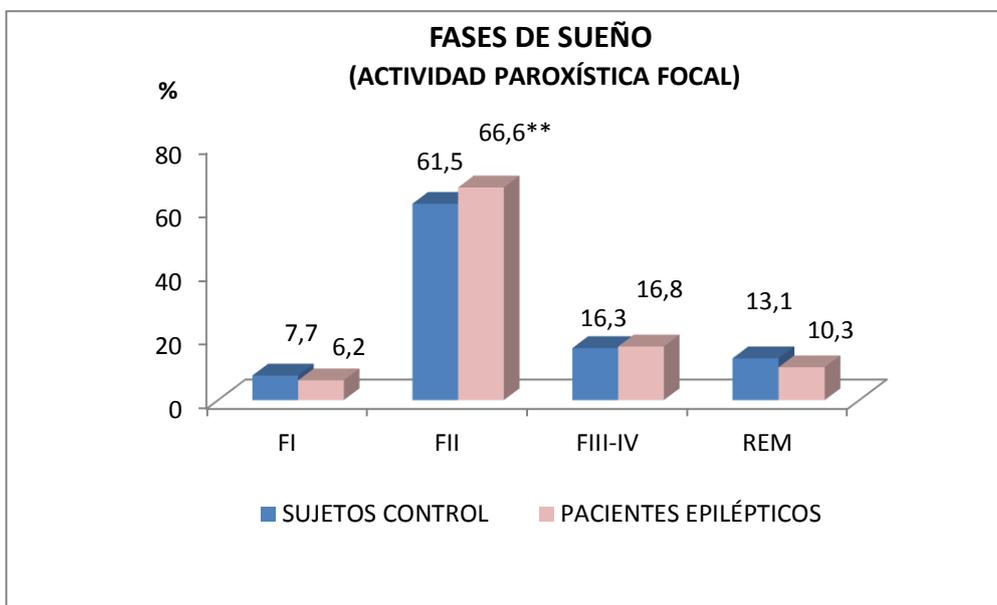
- Grupo de estudio: 117 pacientes con actividad paroxística focal epileptiforme, en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 41 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XIX. Datos del sueño de los pacientes epilépticos con actividad paroxística focal, independientemente del tratamiento**

N:117	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,3	71,6	18,5	55,1	82,3	1,7	P	,497
LAT S	49,2	40,9	40,1	22,3	60,9	3,7	No P	,222
LAT R	265,7	215,3	145,1	143,5	368,2	13,4	No P	,523
F I	6,2	4,2	6,4	2,3	7,7	,6	No P	,800
F II	66,6	65,6	13,2	56,2	75,5	1,2	P	,036
F III-IV	16,8	16,7	10,4	9,3	22,3	1,0	P	,751
REM	10,3	10,6	8,0	3,4	16,4	,7	No P	,124

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

Los pacientes epilépticos con actividad paroxística focal, presentan un *mayor porcentaje de la fase II*, con diferencias estadísticamente significativas, en relación a los sujetos control (Fig. 36). Asimismo, estos pacientes epilépticos presentan tendencias similares al estudio inicial.



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 36: Estudio IV. a. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (actividad paroxística focal, independientemente del tratamiento).**

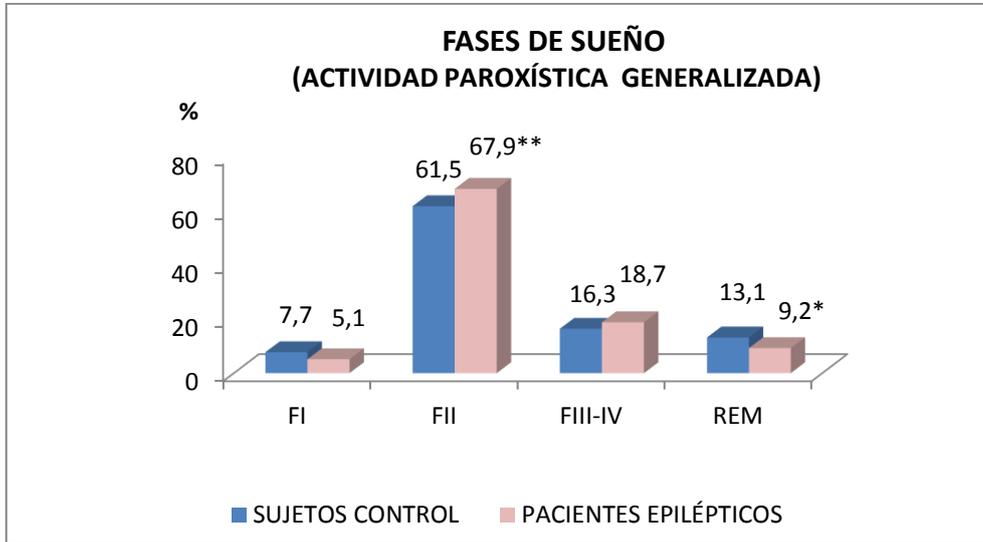
**Estudio IV. b. Comparación entre los pacientes epilépticos con actividad paroxística generalizada, respecto al grupo control.**

- Grupo de estudio: 47 pacientes con paroxismos intercríticos generalizados en la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 41 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epiléptica en la polisomnografía nocturna.

**TABLA XX. Datos del sueño de los pacientes epilépticos con actividad paroxística generalizada, independientemente del tratamiento**

N:47	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,8	73,3	18,9	58,8	83,1	2,8	P	,673
LAT S	52,7	37,2	60,4	17,3	60,5	8,8	No P	,175
LAT R	252,4	198,0	144,6	134,5	364,1	21,1	P	,976
F I	5,1	3,9	4,7	1,9	6,0	,7	No P	,305
F II	67,9	68,5	14,2	55,6	81,5	2,1	P	<b>,030</b>
F III-IV	18,7	18,2	11,5	9,5	24,8	1,7	P	,264
REM	9,2	8,3	7,0	4,3	12,8	1,0	No P	,080

Los pacientes epilépticos con actividad paroxística generalizada, presentan tendencias similares al estudio inicial. Estos pacientes tienen *mayor porcentaje de la fase II* y menor porcentaje del sueño REM que los sujetos control, con diferencias estadísticamente significativas en la fase II, y relevantes en el sueño REM (Fig. 37).



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig.37: Estudio IV. b. Fases de sueño (%).** Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (con actividad paroxística generalizada, independientemente del tratamiento antiepiléptico).

#### 4.5. Estudio V: Pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico

Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, respecto al grupo control. Sujetos con edades comprendidas entre 8 y 65 años, independientemente del sexo.

- Grupo de estudio: 18 pacientes epilépticos con actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna y sin tratamiento antiepiléptico.
- Grupo control: 41 pacientes sin diagnóstico de epilepsia, y sin actividad paroxística epileptiforme en la polisomnografía nocturna.

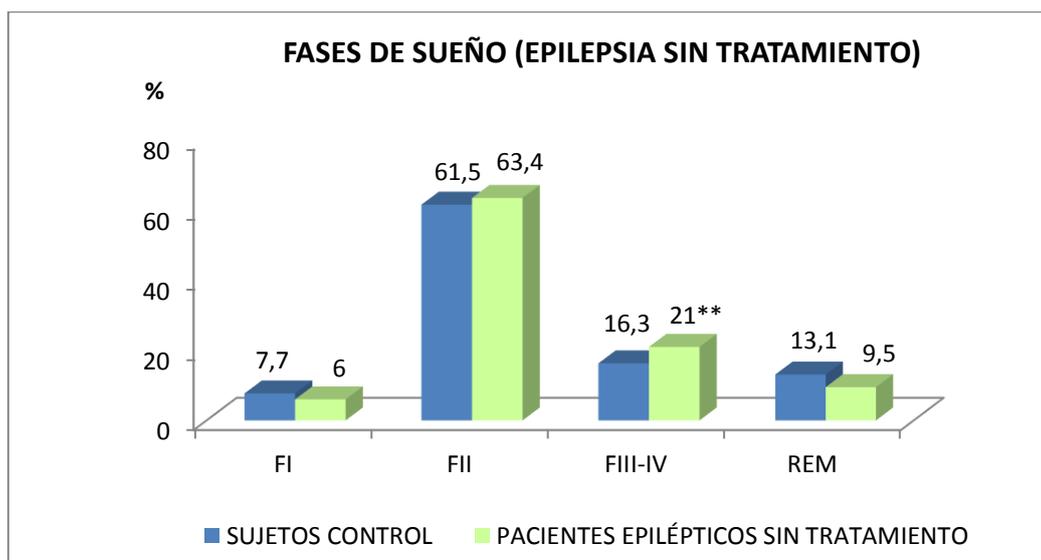
**TABLA XXI. Datos del sueño de los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico**

N:18	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	70,4	78,3	19,2	48,1	81,5	4,5	P	,995
LAT S	47,4	37,3	47,4	22,3	53,5	11,2	No P	,199
LAT R	289,5	214,0	160,0	171,7	514,2	37,7	No P	,392
F I	6,0	3,6	6,6	2,5	8,1	1,6	No P	,773
F II	63,4	61,9	12,6	55,8	75,1	3,0	P	,612
F III-IV	21,0	21,5	11,3	16,0	27,3	2,7	No P	<b>,051</b>
REM	9,5	10,8	7,4	,0	16,2	1,7	No P	,189

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

Los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, independientemente del tipo de actividad paroxística, presentan un *mayor porcentaje de la fase III-IV* en relación a los sujetos control, con diferencias estadísticamente significativas (Fig. 38).

Asimismo se observan tendencias similares al estudio inicial, estos pacientes epilépticos sin tratamiento presentan mayor latencia REM, mayor fase II, y menor sueño REM, en relación a los sujetos control, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 38:** Estudio V. Fases de sueño (%). Se comparan sujetos control y pacientes epilépticos (sin tratamiento antiepiléptico e independientemente del tipo de actividad paroxística).

#### 4.6. Estudio VI: Pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico

Se realizan diversos estudios en función del tratamiento antiepiléptico. Se comparan pacientes epilépticos tratados en relación a pacientes epilépticos sin tratamiento. Estudios realizados en pacientes de 8 a 65 años, independientemente del sexo.

**VI. a. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico en monoterapia: carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) o ácido valproico (VPA), respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Independientemente del tipo de actividad paroxística.**

- Grupo de estudio: 91 pacientes epilépticos con actividad paroxística epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna, tratados en monoterapia con CBZ, PHT o VPA.
- Grupo control: 18 pacientes epilépticos con actividad paroxística epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna, sin tratamiento antiepiléptico.

**TABLA XXII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, independientemente del tipo de actividad paroxística. Utilizado de grupo control.**

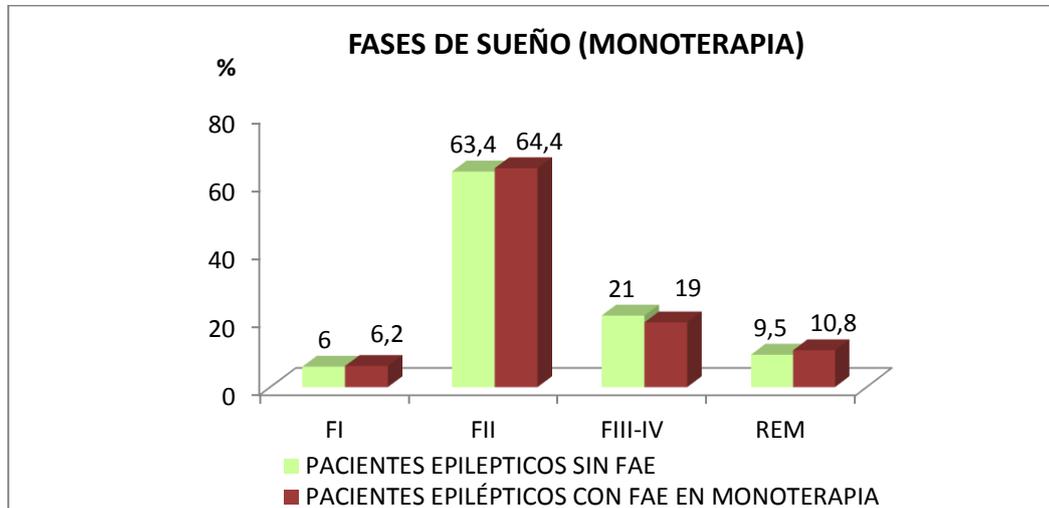
N:18	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	70,4	78,3	19,2	48,1	81,5	4,5
LAT S	47,4	37,3	47,4	22,3	53,5	11,2
LAT R	289,5	214,0	160,0	171,7	514,2	37,7
F I	6,0	3,6	6,6	2,5	8,1	1,6
F II	63,4	61,9	12,6	55,8	75,1	3,0
F III-IV	21,0	21,5	11,3	16,0	27,3	2,7
REM	9,5	10,8	7,4	,0	16,2	1,7

**TABLA XXIII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos tratados en monoterapia - CBZ, PHT o VPA-, independientemente del tipo de actividad paroxística.**

N:91	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	65,7	69,8	20,2	51,1	81,6	2,1	P	,351
LAT S	60,7	47,9	54,8	27,0	70,9	5,7	No P	,167
LAT R	263,2	217,5	148,3	133,9	373,5	15,5	No P	,463
F I	6,2	4,9	5,5	3,0	7,9	,6	No P	,510
F II	64,4	64,9	12,1	54,5	69,9	1,3	P	,765
F III-IV	19,0	18,2	9,7	12,5	25,5	1,0	No P	,436
REM	10,8	10,6	7,8	4,6	16,3	,8	No P	,679

IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

En este estudio VIa, los pacientes epilépticos tratados en monoterapia con CBZ, PHT o VPA, analizados de un modo global, independientemente del tipo de actividad paroxística, presentan menor latencia REM, menor fase III-IV y mayor sueño REM que los pacientes epilépticos sin tratamiento (Fig. 39), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.



**Fig.39: Estudio VI. a. Fases de sueño (%).** Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados con un fármaco antiepiléptico (FAE), en monoterapia - CBZ, PHT o VPA- . Pacientes de 8 a 65 años, independientemente del tipo de actividad paroxística.

**VI. b. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico en monoterapia: carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) o ácido valproico (VPA), respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Pacientes con actividad paroxística focal.**

- Grupo de estudio: 38 pacientes epilépticos tratados en monoterapia con CBZ, PHT, o VPA, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

**TABLA XXIV. Datos del sueño de los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal. Utilizado de grupo control.**

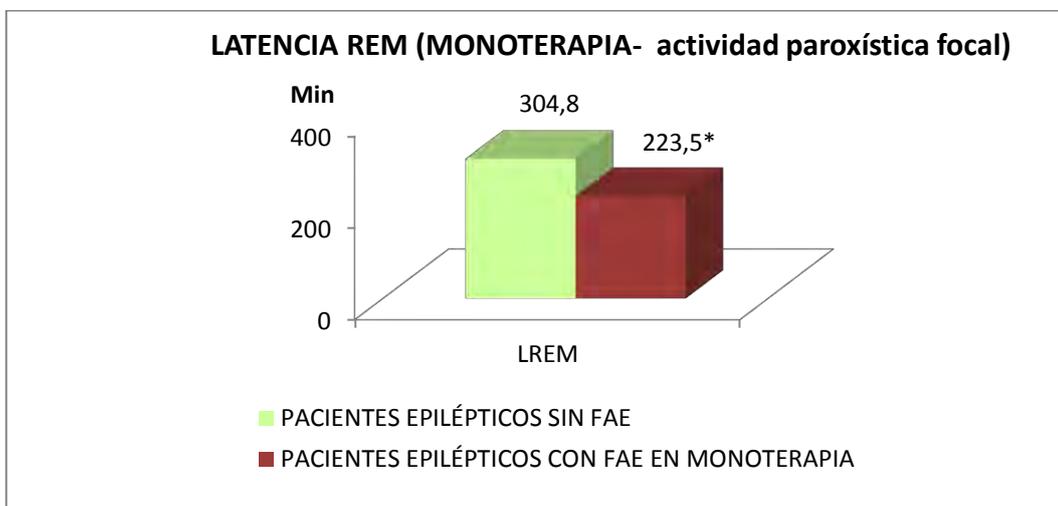
N:16	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media
IES	69,4	78,3	20,2	46,0	82,7	5,0
LAT S	48,9	37,3	50,1	19,5	64,0	12,5
LAT R	304,8	249,7	162,8	174,2	514,2	40,7
F I	6,3	3,6	6,9	2,8	8,4	1,7
F II	63,6	61,9	13,4	55,8	75,3	3,3
F III-IV	21,2	22,0	12,0	14,0	27,8	3,0
REM	8,9	7,6	7,6	,0	16,6	1,9

**TABLA XXV. Datos del sueño de los pacientes epilépticos en tratamiento en monoterapia - CBZ, PHT o VPA-, con actividad paroxística focal**

N:38	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,1	74,8	20,8	54,5	82,3	3,4	P	,836
LAT S	51,3	42,6	44,1	25,0	60,6	7,2	No P	,520
LAT R	223,5	185,9	132,0	119,0	276,4	21,4	No P	,060
F I	5,8	4,8	5,5	3,0	6,3	,9	No P	,776
F II	63,7	64,2	11,2	54,3	69,8	1,8	P	,996
F III-IV	17,4	17,3	9,0	11,9	23,7	1,5	No P	,204
REM	13,1	13,2	7,6	8,3	18,5	1,2	No P	,100

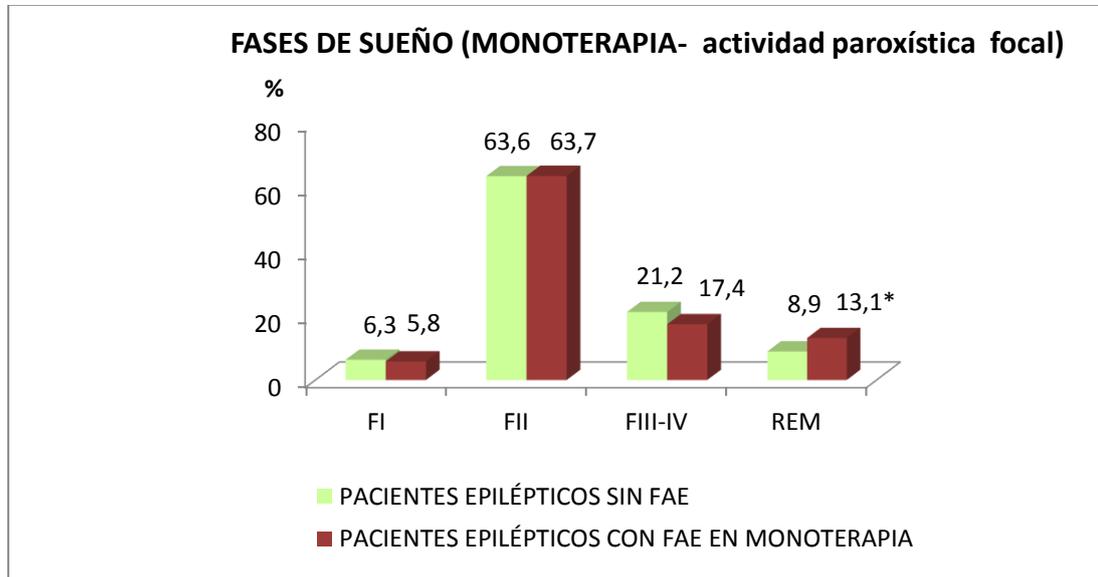
IES: Índice de Eficacia de Sueño (medida en porcentaje). LAT S: Latencia de sueño (medida en minutos). LAT R: latencia de sueño REM (medida en minutos). FI: Fase I de sueño (medida en porcentaje). FII: Fase II de sueño (medida en porcentaje). FIII-IV: Fase III-IV de sueño (medida en porcentaje). REM: Sueño REM (medida en porcentaje). P: Paramétrico. No P: No Paramétrico. P: Significación estadística

En este estudio VIb, se observan tendencias similares que el estudio previo, sin diferencias significativas. Los pacientes tratados presentan menor latencia REM y mayor sueño REM, que los sujetos sin tratamiento, con resultados relevantes (Fig. 40 y Fig. 41).



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

**Fig. 40: Estudio VI. b. Latencia REM (minutos). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos en tratamiento con fármaco antiepiléptico (FAE) en monoterapia -CBZ, PHT o VPA-. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

**Fig. 41: Estudio VI. Fases de sueño (%).** Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados con FAE en monoterapia -CBZ, PHT, o VPA-. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.

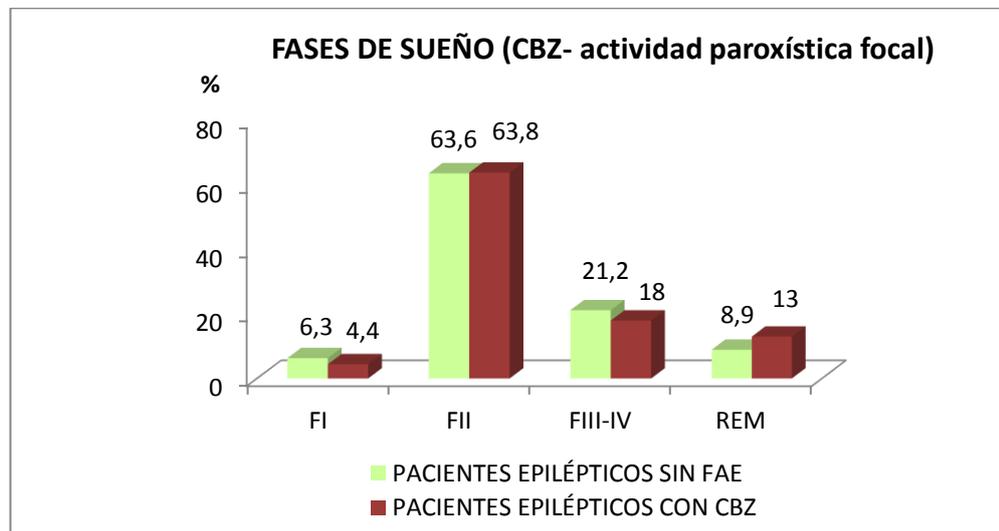
**VI. c. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos tratados con carbamazepina (CBZ), respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Pacientes con actividad paroxística focal.**

- Grupo de estudio: 12 pacientes epilépticos en tratamiento con carbamazepina (CBZ), con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 pacientes epilépticos diagnosticados de epilepsia y sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

**TABLA XXVI. Datos del sueño de los pacientes epilépticos tratados con CBZ, con actividad paroxística focal**

N:12	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	67,2	73,9	19,5	52,6	82,7	5,6	P	,772
LAT S	55,3	47,9	54,3	27,3	54,8	15,7	No P	,390
LAT R	254,3	237,8	120,7	164,8	322,5	34,8	No P	,441
F I	4,4	4,4	2,7	1,7	6,8	,8	No P	,816
F II	63,8	63,6	12,5	53,2	71,7	3,6	P	,966
F III-IV	18,0	16,3	10,3	11,5	21,0	3,0	No P	,286
REM	13,0	13,6	7,7	6,9	19,6	2,2	No P	,184

En este estudio VIc, se observa la misma tendencia que los estudios anteriores. Los pacientes epilépticos tratados con CBZ presentan menor latencia REM, menor fase III-IV y mayor sueño REM, en relación a los pacientes epilépticos no tratados, sin diferencias estadísticamente significativas (Fig. 42).



**Fig. 42: Estudio VIc. Fases de sueño (%). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados en monoterapia con CBZ. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**

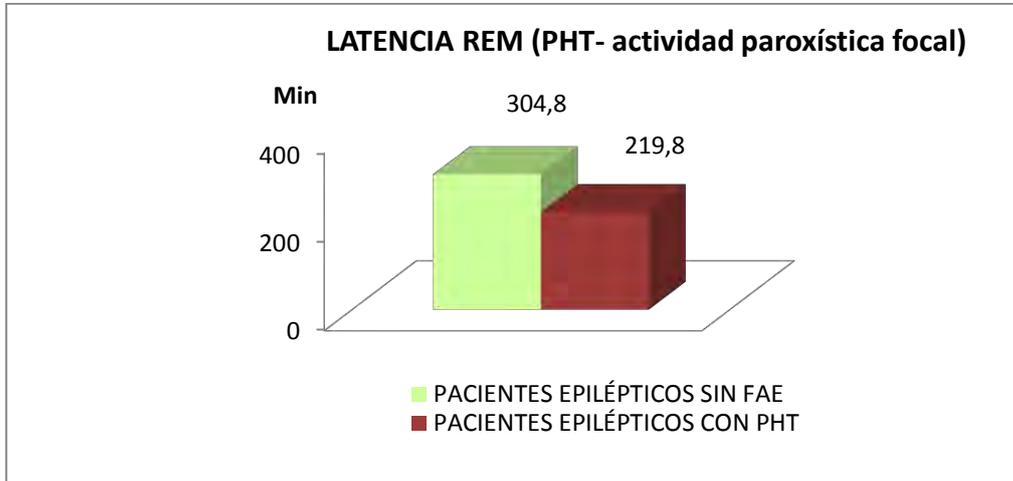
**Estudio VI. d. Comparación entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico con fenitoina (PHT), respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Pacientes con actividad paroxística focal.**

- Grupo de estudio: 10 pacientes epilépticos en tratamiento con fenitoina (PHT), con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 pacientes epilépticos diagnosticados de epilepsia sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

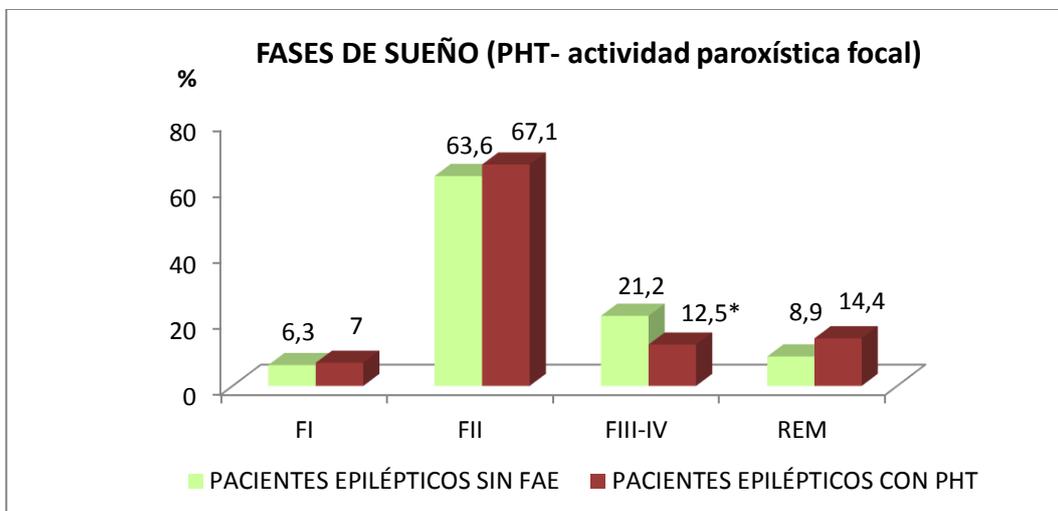
**TABLA XXVII. DATOS DEL SUEÑO DE LOS PACIENTES EPILEPTICOS TRATADOS CON PHT, CON ACTIVIDAD PAROXÍSTICA FOCAL**

N:10	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,8	78,4	27,1	44,0	89,6	8,6	No P	,854
LAT S	32,1	28,2	23,1	12,6	42,9	7,3	No P	,429
LAT R	219,8	166,2	152,9	98,1	276,4	48,4	No P	,160
F I	7,0	5,4	4,8	3,1	9,7	1,5	No P	,369
F II	67,1	68,0	8,1	64,3	69,8	2,6	No P	,544
F III-IV	12,5	11,7	8,4	5,8	19,9	2,7	No P	,058
REM	14,4	13,4	8,4	10,8	23,5	2,7	No P	,138

En este estudio se continúa observando la misma tendencia, sin diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes epilépticos con PHT presentan *menor fase III-IV* que los pacientes epilépticos que están sin tratamiento, con resultados relevantes, casi significativos (Fig. 44).



**Fig. 43: Estudio VId. Latencia REM (minutos). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados en monoterapia con PHT. Pacientes con actividad paroxística focal.**



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

**Fig. 44: Estudio VId. Fases de sueño (%). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados en monoterapia con PHT. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**

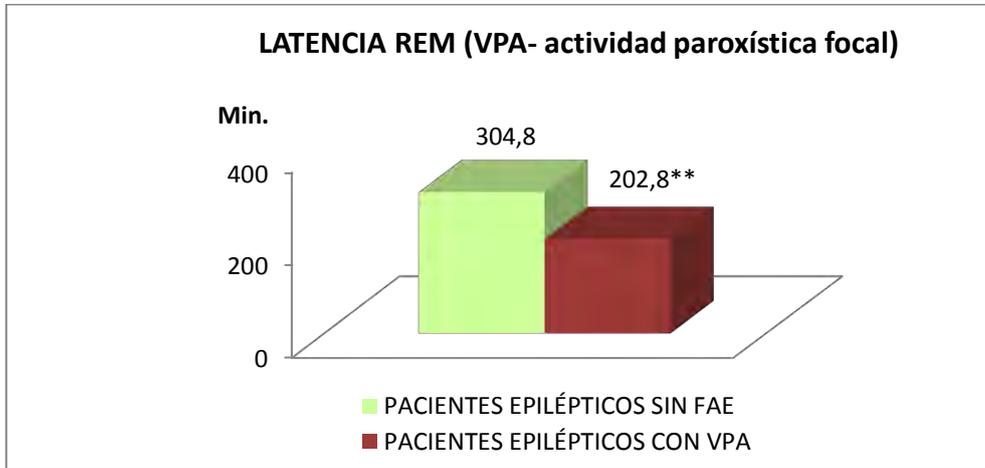
**Estudio VI. e. Comparación entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico con ácido valproico (VPA), respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Pacientes con actividad paroxística focal.**

- Grupo de estudio: 16 pacientes epilépticos en tratamiento con ácido valproico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 pacientes epilépticos diagnosticados de epilepsia sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

**TABLA XXVIII. Datos del sueño de los pacientes epilépticos tratados con VPA, con actividad paroxística focal**

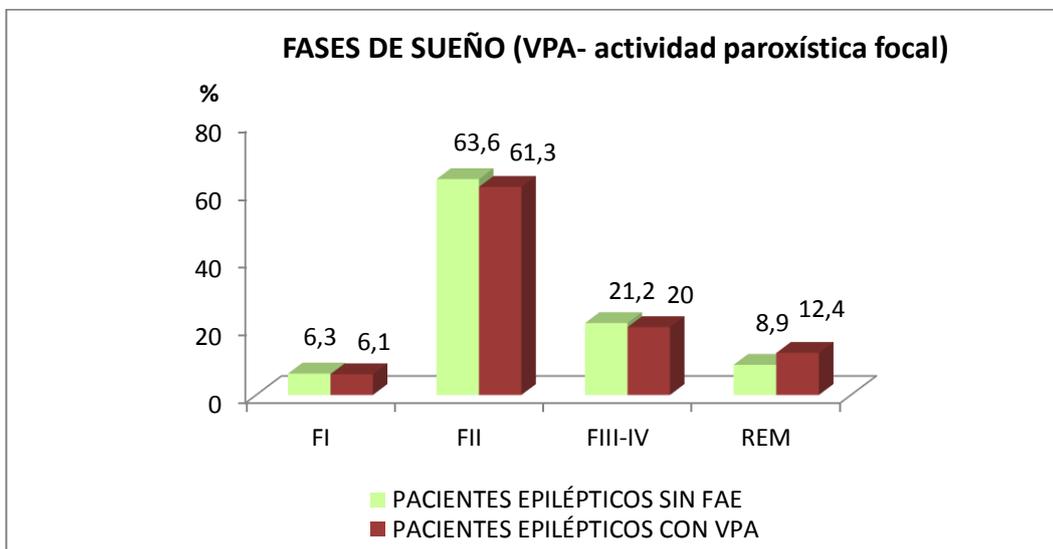
N:16	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,4	70,8	18,7	63,2	80,8	4,7	No P	,598
LAT S	60,3	47,0	44,4	26,9	87,6	11,1	No P	,250
LAT R	202,8	170,7	130,6	120,7	198,9	32,7	No P	<b>,034</b>
F I	6,1	5,3	7,2	2,8	5,9	1,8	No P	,910
F II	61,3	58,5	11,9	54,0	66,9	3,0	No P	,396
F III-IV	20,0	21,0	7,4	15,8	24,8	1,9	No P	,763
REM	12,4	12,0	7,5	8,9	18,2	1,9	No P	,256

En este estudio VIe, se continúa observando la misma asociación. Los pacientes epilépticos tratados con VPA presentan *menor latencia REM*, menor fase III-IV y mayor sueño REM en comparación a los pacientes epilépticos que están sin tratamiento (Fig. 45 y Fig. 46). Sólo se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la variable latencia REM.



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 45: Estudio VIe. Latencia REM (minutos). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados con VPA. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**



**Fig. 46: En estudio VIe. Fases de sueño (%). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados con VPA. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**

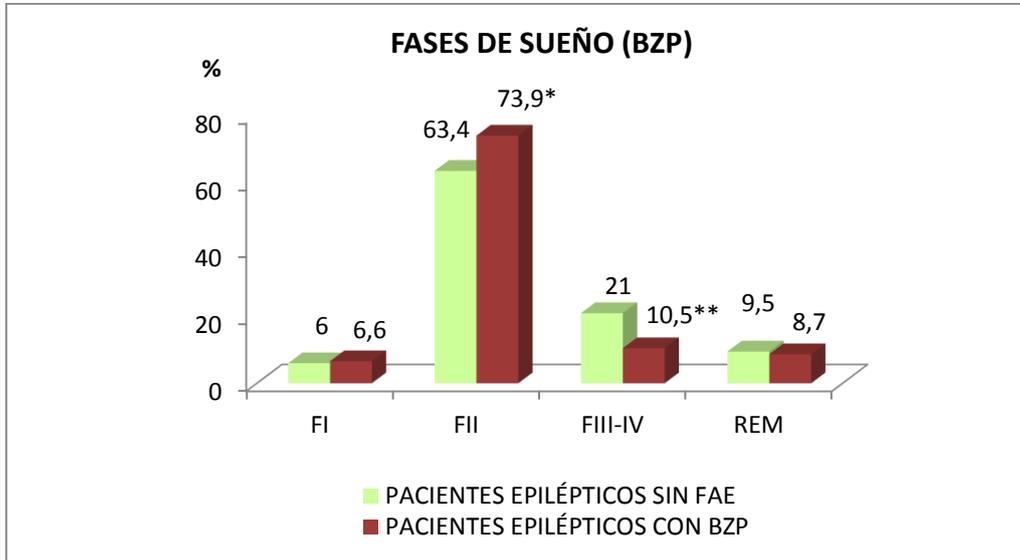
**VI. f. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico con benzodiazepinas (BZP): clobazam o clonazepam, respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Independientemente de la actividad paroxística epileptiforme.**

- Grupo de estudio: 7 pacientes epilépticos en tratamiento con benzodiazepina, con actividad paroxística epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 18 pacientes epilépticos diagnosticados de epilepsia sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

**TABLA XXIX. Datos del sueño de los pacientes epilépticos tratados con BZP, independiente de la actividad paroxística.**

N:7	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	74,8	83,3	17,5	52,2	87,2	6,6	No P	,397
LAT S	54,1	54,3	22,2	36,6	74,0	8,4	No P	,173
LAT R	208,6	203,5	95,0	139,1	229,1	35,9	No P	,362
F I	6,6	2,1	7,9	1,3	18,1	3,0	No P	,650
F II	73,9	72,8	8,2	66,3	82,6	3,1	No P	,069
F III-IV	10,5	8,8	5,1	6,7	16,7	1,9	No P	<b>,013</b>
REM	8,7	9,0	7,1	2,8	15,1	2,7	No P	,879

Los pacientes tratados con BZP presentan *menor fase III-IV* que los pacientes epiléptico sin tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas. Asimismo estos pacientes presentan mayor fase II y menor sueño REM, en relación a los pacientes que están sin tratamiento, con diferencias relevantes en la fase II (Fig. 47).



\* grado de significación estadística entre 0,051 - 0,10

\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 47: Estudio VI.f. Fases de sueño (%). Se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados en monoterapia con BZP. Pacientes de 8 a 65 años independientemente del tipo de actividad paroxística.**

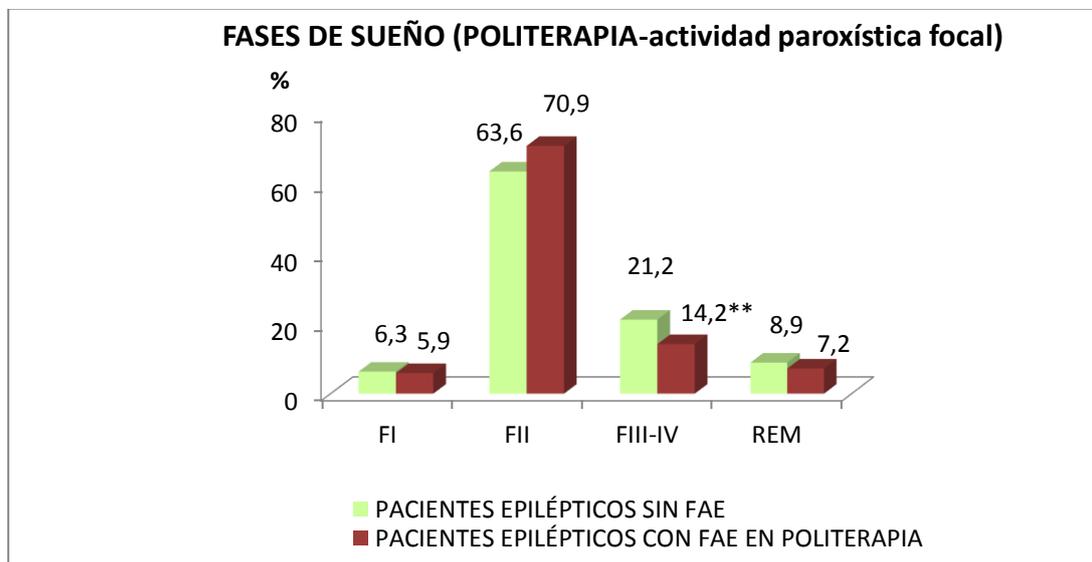
**VI. g. Estudio comparativo entre los pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico en politerapia, respecto a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Pacientes con actividad paroxística focal.**

- Grupo de estudio: 18 pacientes epilépticos, con fármacos antiepilépticos en politerapia, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.
- Grupo control: 16 pacientes epilépticos diagnosticados de epilepsia sin tratamiento antiepiléptico, con actividad paroxística focal epileptiforme en el registro de la polisomnografía nocturna.

**TABLA XXX. DATOS DEL SUEÑO DE LOS PACIENTES EPILÉPTICOS EN TRATAMIENTO CON POLITERAPIA, CON ACTIVIDAD PAROXÍSTICA FOCAL**

N:18	Media	Mediana	Desviación típica	Percentile 25	Percentile 75	Error típico de la media	Test	P<de
IES	68,6	70,4	17,2	61,5	82,2	4,0	No P	,700
LAT S	48,2	35,3	35,0	21,0	78,3	8,3	No P	,704
LAT R	334,0	350,9	123,7	225,8	396,2	29,2	No P	,395
F I	5,9	4,1	5,7	2,7	7,6	1,3	No P	,972
F II	70,9	68,6	16,7	62,6	85,2	3,9	No P	,168
F III-IV	14,2	12,6	12,2	6,5	19,5	2,9	No P	<b>,030</b>
REM	7,2	4,8	7,5	1,1	12,8	1,8	No P	,554

En este estudio Vig, se observan tendencias similares al estudio con BZP. Los pacientes tratados con politerapia presentan *menor fase III-IV* en relación a los pacientes que están sin tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas (Fig. 48).



\*\* grado de significación estadística menor de 0,05

**Fig. 48: Estudio Vig. Fases de sueño (%), se comparan pacientes epilépticos sin tratamiento y pacientes epilépticos tratados en politerapia. Pacientes de 8 a 65 años, con actividad paroxística focal.**

**VI. h. Datos del sueño de los pacientes epilépticos tratados en monoterapia con carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) y ácido valproico (VPA), y de los pacientes en politerapia. En relación a la modalidad de actividad paroxística.**

**TABLA XXXI. Datos del sueño de sujetos sin epilepsia y pacientes epilépticos sin tratamiento, en tratamiento con CBZ, PHT, VPA y politerapia. Independientemente de la actividad paroxística.**

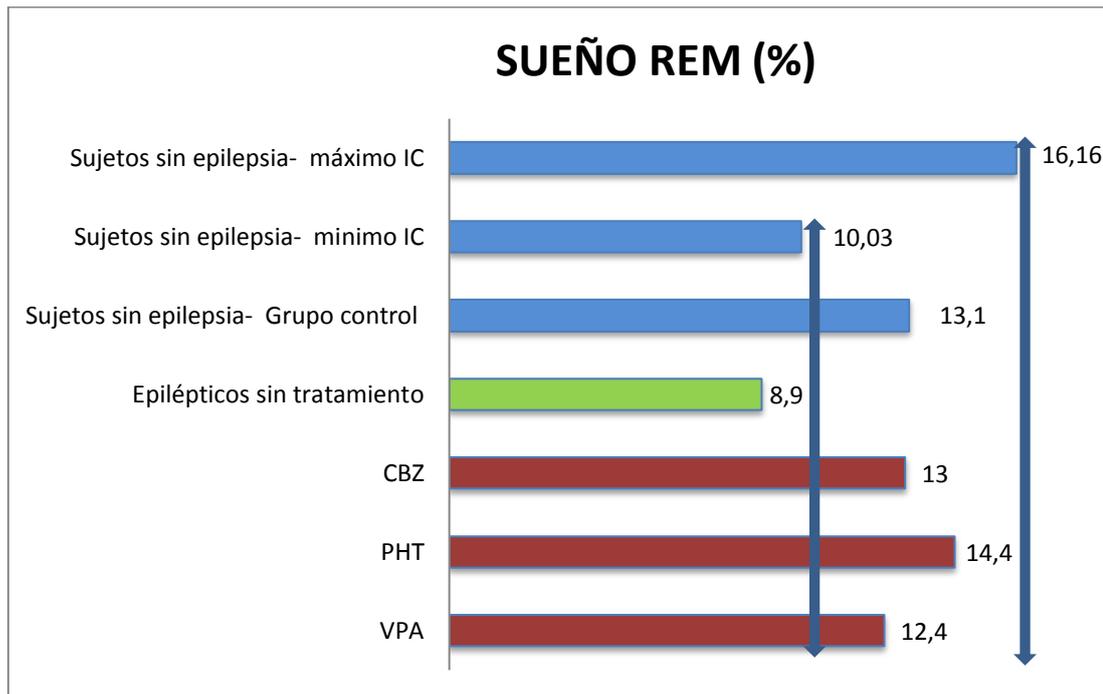
	IES	LAT S	LAT REM	F I	F II	F III-IV	SUEÑO REM	N
<b>Sujetos sin epilepsia</b>	70,4	59,3	251,4	7,7	61,5	16,3	13,1	41
<b>I.C. Sujetos sin epilepsia</b>	64.97- 75.82	44.62- 73.97	202.12- 300.67	4.7- 10.69	57.46- 65.54	13.77- 18.82	10.03- 16.16	41
<b>NoTto.</b>	70,4	47,4	289,5	6	63,4	21	9,5	18
<b>CBZ</b>	69,1	53	267,2	4,4	65	18,3	11,5	21
<b>PHT</b>	66,5	40,4	252,6	6,2	67,1	15,1	10,4	19
<b>VPA</b>	64,5	71,1	262,2	6,9	63,3	20,6	10,5	51
<b>POLITERAPIA</b>	67,9	48,2	321	5,5	68,3	16,6	8	33

Observamos en los pacientes tratados, en monoterapia y en politerapia, independientemente del tipo de actividad paroxística, una tendencia a la disminución de la fase III-IV, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento.

**TABLA XXXII. Datos del sueño de sujetos sin epilepsia y pacientes epilépticos sin tratamiento, pacientes en tratamiento con CBZ, PHT, VPA y politerapia. Pacientes con actividad paroxística focal.**

	IES	LAT S	LAT REM	F I	F II	F III-IV	SUEÑO REM	N
<b>Sujetos sin epilepsia</b>	70,4	59,3	251,4	7,7	61,5	16,3	13,1	41
<b>I.C. Sujetos sin epilepsia</b>	64.97- 75.82	44.62- 73.97	202.12- 300.67	4.7- 10.69	57.46- 65.54	13.77- 18.82	10.03- 16.16	41
<b>NoTto.</b>	69,4	48,9	304,8	6,3	68,6	21,2	8,9	16
<b>CBZ</b>	67,2	55,3	254,3	4,4	63,8	18,0	13,0	12
<b>PHT</b>	68,8	32,1	219,8	7,0	67,1	12,5	14,4	10
<b>VPA</b>	68,4	60,3	202,8	6,1	61,3	20,0	12,4	16
<b>POLITERAPIA</b>	68,6	48,2	334,0	5,9	70,9	14,2	7,2	18

Observamos igualmente, en los pacientes con actividad paroxística focal, tratados en monoterapia y en politerapia, una tendencia a la disminución de la fase III-IV, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento. La media del sueño REM de los pacientes tratados con CBZ, PHT y VPA presentan valores dentro del intervalo de confianza del grupo de sujetos sin epilepsia (Fig. 49)



**Fig. 49: Estudio VI. h. Valores medios de la fase de sueño REM (%) de los pacientes epilépticos con actividad focal tratados con CBZ, PHT y VPA, y pacientes epilépticos con actividad focal sin tratamiento. En relación a la media y al intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.**

**VI. i. Datos del sueño de los pacientes epilépticos con tratamiento en biterapia. Independientemente de la actividad paroxística.**

**TABLA XXXIII. Datos del sueño de sujetos sin epilepsia, pacientes epilépticos sin tratamiento y en tratamiento con biterapia, independientemente del tipo de actividad paroxística.**

	IES	LATS	LAT REM	F I	F II	F III-IV	SUEÑO REM	N
<b>Sujetos sin epilepsia</b>	70,4	59,3	251,4	7,7	61,5	16,3	13,1	41
<b>I.C. Sujetos sin epilepsia</b>	64.97- 75.82	44.62- 73.97	202.12- 300.67	4.7- 10.69	57.46- 65.54	13.77- 18.82	10.03- 16.16	41
<b>No tto</b>	70,4	47,4	289,5	6	63,4	21	9,5	18
<b>VPA+BZP</b>	64,2	62,3	275	5,8	64,9	19,8	10,8	7
<b>VPA+CBZ</b>	65,1	47,2	242,2	6,2	65	18,4	12,1	5
<b>VPA+LTG</b>	63,9	66,3	286,6	4,4	81,4	7,9	6,2	4
<b>VPA+PHT</b>	78	13,5	388,2	1,7	70,9	19	8,2	2

Observamos en los pacientes epilépticos, independientemente de la actividad paroxística, tratados en biterapia, una tendencia a la disminución de la fase III-IV en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento. Los pacientes tratados con VPA+BZP, y VPA+CBZ presentan el sueño REM dentro del intervalo de confianza del grupo de pacientes sin epilepsia.

## 5. DISCUSIÓN

Existe una interacción clínicamente importante entre la epilepsia y el sueño, compleja y recíproca. La enfermedad en sí misma y su terapia pueden perturbar el sueño (Abad-Alegría F, 1997), esto puede dar lugar a su fragmentación y a la privación crónica de sueño. Ambas consecuencias tienen posibles efectos perjudiciales sobre el control de las crisis (Sammaritano M, 2000; Méndez M, 2001; Dinner DS, 2002), lo que provoca un círculo vicioso (van Golde E, 2011). El sueño es un importante modulador de la actividad epileptógena, y durante el mismo aumentan las descargas epileptiformes (Dinner, 1989; Manni, 1997; Minecan, 2002).

Es importante una buena calidad de sueño y un buen control de las crisis, para obtener un buen pronóstico cognitivo-conductual a largo plazo en los pacientes con epilepsia, sobre todo en los niños. Por todo ello, es necesario un diagnóstico temprano y una cuidadosa elección del fármaco antiepiléptico (FAE), que debería conseguir la estabilización de la estructura del sueño (Parisi P, 2010).

En todos los casos, siempre que un paciente epiléptico manifieste somnolencia diurna o insomnio, debería considerarse una posible alteración en la arquitectura del sueño, y por lo tanto, estaría indicado una valoración del mismo, mediante la realización de una polisomnografía nocturna (Kotagal P, 2001; Folvary-Schaefer N, 2002; Bazil CW, 2003). Por otro lado, los síntomas de la epilepsia pueden agravarse por la influencia de los trastornos concomitantes del sueño (Peraita-Adrados R, 2004).

En nuestro medio, durante los años del estudio, existía una gran demora para el estudio de la polisomnografía nocturna, de 6 meses a un año. Por lo que, algunos pacientes estaban sin diagnóstico y sin tratamiento adecuado, a la espera de la confirmación de la epilepsia, así como de la valoración de la estructura del sueño. Estas consideraciones, junto a la importancia del sueño en los pacientes epilépticos, motivaron la realización de nuestro trabajo de investigación.

La interacción entre la epilepsia y el sueño es un tema muy estudiado, aunque su análisis es complejo, debido a las influencias intrínsecas y recíprocas (Rocamora R, 2008). Los estudios científicos especializados en la arquitectura del sueño son muy diversos en cuanto a la metodología utilizada, así como en relación a la población o muestra del estudio. Y en ocasiones, se analizan a pacientes epilépticos con factores de riesgo y factores de confusión, asociados.

En nuestro trabajo hemos estratificado los estudios, seleccionando muestras homogéneas en relación a los factores intrínsecos de los pacientes epilépticos. Y aunque en ocasiones, con muestras menores, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas, nos ha permitido valorar si las tendencias se mantenían constantes en los distintos estudios realizados.

*El objetivo general* de nuestro trabajo era demostrar la perturbación del sueño en los pacientes epilépticos. Los datos han mostrado, con diferencias significativas, que los pacientes epilépticos presentan una mayor duración de la fase II del sueño superficial, y una menor duración del sueño REM, en relación a los sujetos control. Por lo que podríamos afirmar que los pacientes epilépticos, derivados para un estudio de polisomnografía y analizados de un modo global, presentan una perturbación de la calidad del sueño.

Por otro lado, y de un modo más concreto, este trabajo ha intentado dar respuesta a tres cuestiones. *La primera cuestión es si la “epilepsia per sé” se asocia a una alteración del sueño.* Según nuestros resultados podemos sugerir que la actividad paroxística - sin la interferencia de la terapia antiepiléptica, y sin la influencia de convulsiones generalizadas durante la noche de estudio- se asocia a una modificación de la estructura del sueño. Los pacientes epilépticos sin tratamiento presentan una mayor fase III-IV, en relación al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas.

*La segunda cuestión atañe a las variables intrínsecas de los pacientes epilépticos.* Nuestros resultados sugieren que la epilepsia afecta más a los pacientes epilépticos varones, así como a los niños y los adolescentes. En estos estudios obtenemos resultados más significativos y relevantes.

Asimismo, si tenemos presente que una asociación es consistente cuando se mantiene más o menos constante en los estratos analizados, podríamos decir que *los pacientes epilépticos presentan un menor porcentaje del índice de eficacia de sueño, un mayor porcentaje de la fase II del sueño superficial y un menor porcentaje del sueño REM, en relación a los sujetos control.*

*La tercera cuestión se refiere a la interacción de los fármacos antiepilépticos y el sueño.* Según nuestros resultados, observamos como todas las modalidades de terapia antiepiléptica (monoterapia, biterapia y politerapia) presentan la misma tendencia en relación al sueño lento profundo. Los pacientes epilépticos tratados con fármacos antiepilépticos presentan menor fase III-IV, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico.

El sueño lento profundo parece ser una fase de sueño diana para el paciente epiléptico, aumentada por el efecto de la actividad paroxística. Y de modo inverso, parece que el tratamiento antiepiléptico intenta estabilizar dicha fase de sueño, disminuyéndola. Este efecto de los fármacos antiepilépticos (FAEs) sobre el sueño lento profundo podría ser directo sobre la arquitectura del sueño, o indirecto, como consecuencia de una disminución de la actividad paroxística.

El efecto de los fármacos antiepilépticos sobre el sueño REM y sobre la latencia REM es variable. Los pacientes epilépticos tratados en monoterapia con CBZ, PHT y VPA presentan mayor sueño REM, sin diferencias significativas, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. La media del sueño REM de estos pacientes se encuentra dentro del intervalo de confianza del grupo de sujetos no epilépticos. Estos resultados sugieren una tendencia a la estabilización del sueño REM.

Y por el contrario, los pacientes tratados con BZP y en politerapia presentan menor sueño REM, sin diferencias significativas, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. La media del sueño REM de estos pacientes se encuentra por debajo del intervalo de confianza del grupo de sujetos no epilépticos. Resultados que sugieren un efecto negativo sobre el sueño REM.

### 5.1. Arquitectura del sueño en pacientes epilépticos

Nuestro estudio muestra que *los pacientes epilépticos de nuestro medio, valorados de un modo general*, presentan una perturbación del sueño, con aumento de la fase II de sueño y disminución del sueño REM, con resultados estadísticamente significativos, en relación a los sujetos control sin epilepsia. La media del IES (66,5%), la media de la latencia de sueño (49,2 minutos), la media de la latencia REM (287 minutos), la media de la fase I (6%) y la media de la fase III-IV (17,7 %) presentan valores medios que se incluyen dentro del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia. La fase II (66,9%) presenta un valor medio por encima del intervalo de confianza. Y el sueño REM (9,2%), por debajo del intervalo de confianza.

En la literatura científica se afirma que los episodios epilépticos críticos e intercríticos interfieren en la arquitectura del sueño (Dinner DS, 1989; Brunni O, 1995; Peraita-Adrados R, 1999; De Almeida CA, 2003; Manni R, 2005; Malow BA, 2004; Maganti R, 2005), de un modo más o menos acentuado, dependiendo de la presencia de episodios críticos nocturnos (Abad- Alegría F, 1997; Crespel A, 2000; Sammaritano M, 2000; van Golde E, 2011; Gutter T, 2012; Grigg- Damberger MM, 2014).

La inestabilidad del sueño de los pacientes epilépticos presentan una constante: Aumento del sueño ligero y disminución del sueño REM (Declerck AC, 1990; Bazil CW, 2003 Aug). Además pueden presentar una disminución de la eficiencia de sueño, frecuentes despertares, incremento de la latencia de sueño, aumento de la latencia REM, fragmentación del sueño REM, y disminución de los “husos de sueño” (Parisi P, 2012; Sammaritano, 2000).

Sin embargo, los resultados que se recogen en la literatura, en relación al sueño lento profundo o N3, son opuestos. Algunos autores, describen un incremento del sueño no REM (Dinner DS, 1989), o aumento del sueño lento profundo (Declerck AC, 1990; Parrino L, 2012; Parisi P, 2012). Otros estudios no encuentran modificaciones (Parisi P, 2012; Sammaritano MR, 2000). Mientras que, otros autores han descrito disminución del sueño lento profundo (Pereira AM, 2012; Klobucnikova K, 2105).

Existe un gran consenso en cuanto a la activación de las descargas epileptiformes durante el sueño no REM, así como la supresión de las mismas durante el sueño REM (Sammaritano M, 2000; Bazil CW, 2000; Placidi F, 2000; Samaritano M, 1991). El 95% de las crisis se producen durante el sueño no REM y el 5 % durante el sueño REM (Minecan D, 2002). La mayoría de las *crisis epilépticas*, relacionadas con el sueño, se producen en el sueño no REM, y son más frecuentes en la fase II del sueño (61-68%), con tasa más baja (9-14%) en las fases III-IV (Kotagal P, 2008; Kothare SV, 2010). La aparición de crisis y descargas epileptiformes intercríticas se han asociado a los periodos de transición observados durante la fase II del sueño, como son los complejos K (Derry CP, 2013) y los “husos de sueño” (Parrino L, 2000). Este efecto de hiperexcitabilidad cortical, facilitado por las redes tálamo-cortical (Palomino A, 1998; García-Jiménez MA, 1998), parece ser dependiente de la edad y es mayor en niños (Kothare SV, 2010). Por el contrario el sueño REM focaliza las descargas y las atenua (López-Gomáriz E, 2004); durante la fase REM se inhibe el fenómeno de propagación (Rocamora R, 2008).

Por lo tanto, los pacientes epilépticos de nuestro trabajo -una muestra amplia de 230 pacientes- que presentaron un aumento de la fase II y una disminución del sueño REM, estarían más predispuestos a las crisis epilépticas así como a la actividad paroxística intercrítica durante el sueño. Además, estos pacientes tendrían un “sueño inefectivo” debido a la disminución del sueño REM, por lo tanto con posibles repercusiones psicocognitivas. Se ha indicado que las alteraciones del sueño REM en la infancia pueden tener repercusiones relevantes en el desarrollo integral del niño (Bauzano- Poley E, 2003). La disminución del sueño REM puede ocasionar problemas psicológicos (Tirapu-Ustárroz, J 2012). Y por el contrario, se ha descrito aumento de la memoria en pacientes con potenciación del sueño REM, mediante fármacos útiles en la enfermedad de Alzheimer (Romero O, 2000).

El sueño influye sobre la mayor parte de los tipos de epilepsias. En las epilepsias generalizadas se observa una activación de las descargas epileptiformes intercríticas durante la somnolencia, después de despertar, y durante el sueño no REM (van Golde E, 2011; Ramachandraiah CT, 2012). Se ha observado una relación entre las crisis epilépticas del lóbulo temporal y el estadio II (Samaritano M, 1991; Malow BA, 1997; Minecan D, 2002; López- Gomáriz E, 2004). El sueño no REM favorece más la aparición de las crisis de origen frontal, que la aparición de las crisis de origen temporal (Crespel A, 1998; Bazil CW, 1997). En pacientes con Esclerosis Tuberosa, se ha descrito una alteración de la arquitectura del sueño (Bruni O, 1995).

De la revisión inicial de nuestro estudio -320 pacientes- se excluyeron a los pacientes epilépticos que presentaron crisis tónico- clónicas generalizadas durante el estudio de la polisomnografía nocturna, para eliminar importantes alteraciones de la arquitectura del sueño, que se producen tras la aparición de éstas (Manni, 2005; Maganti, 2005; Malow, 2004; De Almeida, 2003; Brunni, 1995; Dinner, 1989). La reducción del sueño REM es el dato más frecuentemente descrito en los pacientes epilépticos (Esther G.A. van Golde, 2011; Bourgeois B, 1996), más marcado si las crisis son nocturnas y si ocurren antes del primer periodo REM (Rodrigo Rocamora, MD, 2011; Bazil, CW, 2000, 2003). Se ha descrito una disminución del sueño REM de hasta el 50 % en las noches con crisis tónico- clónicas generalizadas, junto con el aumento de la latencia REM (Touchon J, 1991; Bourgeois B, 1996).

Asimismo, tras una crisis nocturna, se produce un despertar o un cambio de fase, a un estadio I ó II, y por lo tanto, una mayor fragmentación del sueño (Manni R, 2005, Oct), con disminución del sueño lento profundo (Gutter T, 2012). Diversos estudios realizados en animales, por Cohen y Dement, 1966; Raol y Meti, 1998, coinciden en establecer como hallazgo más relevante una disminución o supresión del sueño REM, tras inducir eléctricamente crisis epilépticas durante el periodo de sueño (López-Gomáriz, 2004).

La interrupción del sueño parece ser algo menos frecuente en pacientes con crisis focales (Bourgeois B, 1996). Se produce una inestabilidad en la calidad del sueño, disminución del tiempo total de sueño, incremento de los estadios I y II, en detrimento del sueño REM (Touchon J, 1991; López- Gomáriz E, 2004. Estudios recientes evalúan la arquitectura del sueño en ratas, concluyendo que los cambios en la organización del sueño dependen del tipo de crisis epiléptica, con mayor afectación del sueño REM tras las crisis generalizadas (López- Ruiz E, 2015).

## 5.2. Arquitectura del sueño en relación a la epilepsia “per se”

Los estudios recogidos en la literatura en relación a la epilepsia y sueño analizan, en múltiples ocasiones, el efecto directo de las crisis generalizadas o focales sobre el sueño. Asimismo, se valora la estructura del sueño de pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico. Sin embargo muy pocos estudios reflejan la asociación de la actividad paroxística y la arquitectura del sueño, sin el efecto de las convulsiones generalizadas durante la noche de estudio, y sin la interferencia de los fármacos antiepilépticos.

Según nuestros resultados, los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico (18 pacientes) presentan *mayor fase III-IV o sueño lento profundo* (21%), con diferencias significativas, en relación al grupo control (16,3%). Con valor medio por encima del intervalo de confianza del grupo control. Además, se observa menor sueño REM, que aunque sin diferencias significativas, en relación a los sujetos control, presenta un valor medio (9,5%), inferior al intervalo de confianza del grupo control de pacientes sin epilepsia.

Las descargas epileptiformes intercríticas, tanto focales (Ferrillo F, 2000) como generalizadas, son más frecuentes con el aumento de la profundidad del sueño no REM, máximo en las fases III-IV (Frauscher B, 2015; Christopher P. Derry, 2013; Malow BA, 2000; Gigli GL, 1988; Viteri C, 2007). Las descargas focales se observan con mayor frecuencia en el sueño de ondas lentas, y con mayor prevalencia en la edad pediátrica (Villanueva- Gómez F, 2002).

Así que, podríamos sugerir que estos pacientes epilépticos sin tratamiento, analizados en nuestro trabajo, tendrían un mayor riesgo de actividad paroxística intercrítica, así como otras posibles consecuencias en relación a los procesos fisiológicos que se asocian al sueño lento profundo.

El sueño lento profundo se ha asociado al aumento de la secreción de la hormona del crecimiento (Kargi AY, 2010). Asimismo, circunstancias con marcada demanda metabólica aumentan el sueño lento profundo, como ocurre después del ejercicio excesivo, y cuando el sujeto tiene hambre (Valdizán JR, 2005).

Se ha descrito un neuropéptido, la galanina, que parece participar en la instauración y mantenimiento del sueño (Sakurai T, 2012). Se ha relacionado con efectos moduladores del comportamiento alimentario, y con un efecto estimulante de la liberación de la hormona del crecimiento. La administración directa de galanina en ratas estimula la ingesta de alimentos y aumenta los niveles de la hormona del crecimiento (Sauer-Ramirez S, 1996). Estas funciones descritas sugieren una posible relación con el sueño lento profundo. Asimismo, este péptido se ha asociado a un efecto vasopresor transitorio, y a un aumento de la frecuencia cardiaca (Diaz- Cabiale Z, 2005). Estos efectos parecen tener un origen en el control cardiovascular central (Narváez JA, 1994; Marcos P, 2001).

### 5.3. Arquitectura del sueño en relación al sexo.

Según nuestros resultados, los pacientes varones epilépticos (111 pacientes) presentan un menor IES, 63.5 %, una mayor fase II, 68,2%, y un menor sueño REM, 8,4 %, en relación a los sujetos varones del grupo control (16 varones), con diferencias estadísticamente significativas. Y las mujeres epilépticas (119 pacientes) presentan mayor fase II, 65,7 %, menor sueño REM, 9,9%, y mayor IES, que las mujeres control (25 mujeres), sin diferencias estadísticamente significativas. La fase II de sueño y el sueño REM siguen la misma tendencia que en el estudio de los varones, y por el contrario, el IES presenta una tendencia inversa.

Por lo que, podríamos sugerir que la epilepsia en los varones parece influir, sobre la arquitectura del sueño, en mayor medida que en las mujeres. Además, si analizamos los valores de la media del sueño REM, observamos como los varones epilépticos presentan menor sueño REM (8,4%) que las mujeres epilépticas (9,9%).

Sin embargo, las mujeres sin epilepsia presentan menor sueño REM (12,5%), que los hombres sin epilepsia (14,1%). Esta diferencia de resultados, podría explicarse si tenemos en cuenta que diversos estudios demuestran diferencias en cuanto a la calidad de sueño entre hombres y mujeres. En las mujeres se producen mayores cambios hormonales, que se han asociado, en parte, a estas diferencias en el patrón del sueño (Mc Dowell W, 2000; Regal AR, 2009).

#### 5.4. Arquitectura del sueño en relación a la edad.

Según nuestros resultados, los niños epilépticos de 8 a 15 años presentan menor sueño REM que los niños sin epilepsia de la misma edad, con diferencias estadísticamente significativas. Del mismo modo, los pacientes epilépticos de 16 a 25 años presentan menor sueño REM, con diferencias relevantes, en relación a los sujetos sin epilepsia de la misma edad. Por lo que podríamos sugerir que el efecto de la epilepsia sobre la calidad de sueño, concretamente sobre el sueño REM, es mayor en los niños de 8 a 15 y adolescentes de 16 a 25 años. Por otro lado, los niños epilépticos de 8 a 15 años presentan menor índice de eficacia de sueño (IES) que los niños sin epilepsia de la misma edad, con resultados relevantes.

En el resto de los estudios realizados no obtenemos diferencias estadísticamente significativas, aunque si observamos en general, tendencias de las variables analizadas, similares al estudio inicial. Los pacientes epilépticos presentaron menor IES, mayor fase II, y menor sueño REM, que los sujetos control del mismo rango de edad - excepto en la variable IES en el grupo de 16 a 25 años, y en el sueño REM, en el rango de edad de 51 a 65 años-.

Esta tendencia inversa en la cantidad de sueño en el rango de 16 a 25 años, podría estar en relación con la mayor vulnerabilidad a las deficiencias del sueño en los adolescentes (Pin- Arboledas G, 2000). En este sentido, se ha descrito que los adolescentes presentan alteraciones del sueño, con dificultad para dormir (García-Jiménez MA, 2004), que lo relacionan con una ruptura de los hábitos del sueño durante los fines de semanas, sumado al consumo de alcohol y tabaco. Esta afectación del sueño en los adolescentes se relaciona igualmente, con factores emocionales, higiene del sueño y parasomnias (Manni R, 2000).

Si valoramos las medias de las variables analizadas de los estudios realizados por grupos de edades, incluyendo dos grupos de pacientes epilépticos de edades extremas - niños de 4 a 7 años y ancianos de 66 a 75 años- observamos ciertas modificaciones en la arquitectura del sueño en función de la edad. El sueño REM presenta una tendencia a la disminución, con el paso de los años, y por el contrario, la fase II tiende a aumentar. Asimismo, observamos como la latencia REM presenta una tendencia a aumentar con la edad. Y el índice de eficacia de sueño (IES) es mayor en niños que en adultos o ancianos. Estas observaciones ocurren de igual modo, tanto en los pacientes epilépticos como en los sujetos control.

El mayor porcentaje de *sueño REM* se observa en el grupo control de los niños de 8 a 15 años (26%), seguido de los niños epilépticos de 4 a 7 años (23%). En el otro extremo, se encuentran los grupos con menor sueño REM, el grupo de ancianos epilépticos de 66 a 75 años (3,5 %), seguido de los grupos de edades entre 51 a 65 años con datos similares, sujetos control (7,6%), y en pacientes epilépticos (7,7%).

Respecto al *IES*, en los pacientes epilépticos se observa el valor más elevado en el grupo de 4 a 7 años (88,4%), seguido del grupo 8 a 15 años (88,3%). Con menor *IES*, el grupo de pacientes epilépticos de 66 a 75 años (59%), seguido del grupo de pacientes epilépticos de 51 a 65 años (61,4%) y del grupo control de 51 a 65 años (65,4 %).

Respecto al *sueño lento profundo*, según nuestros resultados, la fase III-IV es mayor en los pacientes epilépticos que en los sujetos control, en todos los rangos de edad, excepto en el grupo de 51 a 65 años. Se observa una discreta tendencia a disminuir con la edad, con variabilidad en rangos intermedios.

Estas modificaciones observadas en relación a la edad parecen lógicas si tenemos en cuenta que el sueño, al ser una función cerebral, evoluciona y madura a lo largo de la vida. El sueño lento profundo alcanza su máxima expresión, duración y profundidad, en la primera década de la vida. En la segunda década, disminuye. Se ha sugerido que la evolución a ondas lentas de menor amplitud en el adolescente, es consecuencia de la maduración cortical (Abril B, 2001). En el adulto mayor, se ha descrito una disminución de la eficiencia del sueño, una reducción del sueño lento profundo, y un incremento del número de despertares (Gigli GL, 1988). La latencia de sueño no aparece habitualmente alargada, sin embargo, es una queja frecuente la aparición de despertares precoces y la imposibilidad de volver a conciliar el sueño (De la Calzada MD, 2000; Romero O, 2000).

La duración de la fase REM varía durante el ciclo evolutivo, y se observa una disminución con la edad (Herrera-Guzman I, 2004). Los mayores pasan un 15% del tiempo total de sueño en fase REM, los adultos un 25%, los niños un 50% y los prematuros llegan al 70-80% (Javier Tirapu-Ustárrroz, 2012). Sin embargo, algunos autores han descrito que el sueño REM permanece sin grandes modificaciones (Culebras A, 1994), asimismo describen un aumento del primer estadio REM, que lo han relacionado con la disminución de la fase III-IV (Romero O, 2000).

Nuestros resultados muestran una tendencia al aumento de la latencia REM con el paso de los años. En los sujetos mayores se ha descrito una mayor fragmentación del sueño, asociado al aumento de arousal (Palomino A, 1998; Espinar-Sierra J, 1999; López-Gomáriz E, 2004). Y que podría asociarse a un retraso de la entrada al sueño REM. Por otra parte, el acortamiento de la latencia REM y el aumento del primer estadio REM se ha descrito en pacientes con depresión (Berger M, 1993; Bauzano Poley, 2003), más prevalente en personas mayores (Contador -Castillo I, 2009).

### 5.5. Arquitectura del sueño en relación al tipo de actividad paroxística.

Según nuestros resultados, tanto *los pacientes con actividad paroxística focal epileptiforme*, como *los pacientes con actividad paroxística generalizada*, independientemente del tratamiento antiepiléptico, presentan la misma tendencia que el estudio inicial. Estos pacientes presentan menor índice de eficacia de sueño, *mayor fase II* y menor sueño REM, en relación a los sujetos control. Aunque sólo se observan diferencias estadísticamente significativas en la fase II, en ambos estudios. Y resultados relevantes en la fase de sueño REM, en el estudio de pacientes con actividad paroxística generalizada.

Si analizamos los resultados de ambos grupos, observamos como, tanto los pacientes con actividad paroxística *focal* (117 pacientes) presentan una media de sueño REM -10,3%- menor que el grupo control -13,1%-. Asimismo los pacientes con actividad paroxística *generalizada* (47 pacientes), presentan una media del sueño REM -9,2% - menor que el grupo control, e inferior al intervalo de confianza.

En nuestro estudio se excluyeron a los pacientes que presentaron crisis tónico-clónica generalizadas durante el estudio de la polisomnografía. Por lo que, podríamos sugerir que la actividad epileptiforme generalizada intercrítica parece tener un efecto más perjudicial sobre el sueño, concretamente sobre el sueño REM, que la actividad paroxística focal crítica e intercrítica.

Estos hallazgos coinciden con los estudios recogidos en la literatura, que demuestran que la alteración del sueño es más común en las epilepsias generalizadas que en las epilepsias parciales (Rocamora R, 2011), especialmente intensas en las epilepsias sintomáticas asociadas a déficit neurológico. Los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (Eisensehr I, 2001), así como los pacientes con síndrome de West (Parisi P, 2012) presentan reducción del sueño REM, reducción de la fase II, y aumento de la fase III-IV. Por esta razón en nuestro estudio no se incluyeron pacientes con epilepsias sintomáticas, como el síndrome de West o el síndrome de Lennox-Gastaut.

En pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas, se han descrito alteraciones del sueño, con aumento de la latencia REM (Maganti R, 2005; Barreto JR, 2002), y disminución de la fase IV del sueño profundo (Barreto JR, 2002). Asimismo se han observado alteraciones del sueño en pacientes epilépticos con síndrome de Angelman (Miano S, 2004).

En relación a los pacientes con epilepsias parciales, se ha descrito aumento de la fase II, disminución del sueño REM y aumento de la fragmentación del sueño (De Almeida CA, 2004). Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presentan una mayor desorganización del sueño que aquellos con focos extratemporales (Crespel A, 2000; van Golde E, 2011). Un estudio reciente, realizado en pacientes epilépticos con epilepsia nocturna del lóbulo frontal sin tratamiento demuestra aumento de los despertares, aumento del sueño de ondas lentas, aumento de la latencia REM y reducción del sueño REM (Parrino L, 2012).

En pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento antiepiléptico se ha demostrado menor tiempo total de sueño nocturno, latencia de sueño retrasada, mayor latencia REM, despertares frecuentes (Zanzmera P, 2012), y aumento de la fase III-IV (Parisi P, 2012), en relación a pacientes epilépticos controlados.

Según los resultados de la literatura, la fase III-IV es variable, y parece depender del tipo epilepsia, así como de la población de estudio. De tal modo que, las epilepsias sintomáticas y refractarias al tratamiento presentan aumento de la fase III-IV; así como en los pacientes epilépticos sin tratamiento. Mientras que en las epilepsias idiopáticas se describe una fase III-IV disminuida. Por todo esto, podríamos concluir que *la fase III-IV* está íntimamente asociada a la actividad paroxística.

### 5.6. Privación de sueño y epilepsia

Una asociación que se ha mantenido constante en los varones epilépticos, así como en los estudios por rangos de edad ha sido un menor IES, en relación a los sujetos control. Aunque sólo se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el estudio de los pacientes varones epilépticos (63,5%), en relación a los sujetos varones control (74,2%).

Por otro lado, las mujeres epilépticas presentan mayor latencia REM (268 minutos), en relación a las mujeres control (235 minutos). Igualmente se observa mayor latencia REM en los varones epilépticos (307,3 minutos), en relación a los sujetos varones control (277,1 minutos), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esta tendencia se observa, del mismo modo, en los estudios por rangos de edad, excepto en el grupo de 51-65 años.

Por lo que observamos cierta tendencia, en relación a las variables índice de eficacia de sueño y latencia REM. Se denomina “sueño insuficiente” cuando existe una disminución del índice de eficacia de sueño. Cuando se produce un *arousal* durante el sueño, se origina una fragmentación del sueño, y como consecuencia, un aumento del sueño superficial. Y si los despertares son completos se origina una privación de sueño parcial nocturno (Espinar-Sierra J, 1999).

La privación de sueño incrementa la excitabilidad cortical (Badawy RAB, 2006), y es uno de los factores precipitantes de las crisis comiciales y de las descargas epileptiformes en los pacientes epilépticos (Placidi F, 2000; Sammaritano M, 2000; Méndez M, 2001; Dinner DS, 2002; Rocamora R, 2008; Kothare SV, 2010), incluso en personas sin un historial previo de epilepsia (van Golde E, 2011). Por otro lado, las variaciones del despertar (*arousal*) influyen sobre las descargas epileptiformes (Dinner DS, 1989; Manni R, 1997; Minecan D, 2002). Evitar la privación del sueño, y realizar una correcta farmacoterapia es fundamental para el control de las crisis epilépticas (Abad-Alegria F, 1997).

Los pacientes epilépticos de nuestro trabajo, presentan resultados que se asocian a una privación de sueño, sobre todo en los pacientes varones, por lo tanto podrían estar en una situación de mayor riesgo de crisis epilépticas, así como de descargas epileptiformes. Asimismo, estos pacientes podrían tener otras consecuencias. Tras la privación de sueño se producen problemas cognitivos y conductuales, déficit de la memoria reciente y cefalea (Sans-Capdevila O, 2008).

Diversos estudios apuntan a la privación de sueño como un factor desencadenante de enfermedades neurológicas, como los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia o el sonambulismo (Palma JA, 2013). Asimismo, se ha demostrado que un sueño no reparador, o la privación de sueño, pueden generar dolor musculoesquelético y fatiga (Prados G, 2012). En animales de experimentación, se ha demostrado que una privación de sueño total durante un mes, es mortal (Collop N A, 2004; Ehrenberg B, 2000).

### **5.7. Arquitectura del sueño en relación al tratamiento antiepiléptico.**

Aunque el tratamiento de la epilepsia parece mejorar la arquitectura del sueño (Touchon J, 1991; Tachibana N, 1996; López- Gomáriz, E, 2004), es importante la elección del fármaco antiepiléptico (FAE), que además de la tolerabilidad y la eficacia antiepiléptica, habría que considerar su perfil de efectos sobre el sueño (Rocamora R, 2008).

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden modificar la frecuencia y el curso de los fenómenos epilépticos, así como la arquitectura del sueño, de tal modo que algunos FAEs tienen efectos negativos sobre el sueño, mientras que otros tienen efectos estabilizantes del sueño REM y/ o sueño de ondas lentas (Placidi F, 2000; Sammaritano MR, 2000; Legros B, 2003; Bazil CW, 2003).

Los factores de confusión son comunes en los estudios realizados en pacientes epilépticos, y pueden limitar la generalización de los hallazgos (Derry CP, 2013). Es muy difícil medir de un modo directo, los efectos de los FAEs sobre el sueño, debido a los diversos factores implicados (van Golde E, 2011).

Los estudios recogidos en la literatura son diferentes en cuanto a la variabilidad de la población de estudio, así como la metodología utilizada. Algunos estudios analizan el sueño en voluntarios sanos, expuestos a la administración aguda de un fármaco antiepiléptico (FAE). Otros estudios analizan el efecto, agudo o crónico de los FAEs, sobre el sueño en pacientes epilépticos. En ocasiones, añadiendo un nuevo FAE al tratamiento de base, o se les retira su tratamiento habitual y se comienza con el FAE en estudio.

En nuestro trabajo, el grupo control de los estudios analíticos, realizados sobre fármacos antiepilépticos, está formado por pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico. Este grupo control se compara con los pacientes epilépticos tratados con fármacos antiepilépticos (CBZ, VPA, PHT y BZP) en monoterapia; y con los pacientes epilépticos tratados con politerapia. En todos estos estudios, ambos grupos se seleccionaron con el mismo tipo de actividad paroxística epileptiforme, intentando así, neutralizar el efecto de la actividad paroxística sobre el sueño, y valorar exclusivamente la asociación de los fármacos antiepilépticos y la arquitectura del sueño. Por otro lado, señalar, que en nuestro estudio, se valora el efecto crónico de los fármacos antiepilépticos, con un periodo de tratamiento mayor de un mes. Además, se realizaron diversos estudios descriptivos, en función de la modalidad del tratamiento.

Según nuestros resultados, *el tratamiento antiepiléptico se podría asociar a una modificación del sueño lento profundo*. Los pacientes tratados con FAEs, tanto en monoterapia, como en biterapia o en politerapia, presentan menor sueño lento profundo que en los pacientes epilépticos sin tratamiento. En el resto de variables analizadas se observan efectos diversos, dependiendo del fármaco y de la modalidad del tratamiento.

De un modo general, analizamos el efecto de los fármacos antiepilépticos en monoterapia con CBZ, PHT o VPA. Los resultados muestran tendencias similares, tanto en el estudio que incluye a pacientes con actividad paroxística epileptiforme (18 pacientes sin tratamiento y 91 pacientes con tratamiento), como el estudio que incluye sólo a pacientes con actividad paroxística focal (16 pacientes sin tratamiento y 38 pacientes con tratamiento).

*Los pacientes epilépticos tratados en monoterapia con CBZ, PHT o VPA* presentaron menor fase III-IV, mayor sueño REM, y menor latencia REM, que los pacientes epilépticos sin tratamiento. Con resultados no significativos. Aunque más relevantes, en las variables latencia REM y sueño REM, al seleccionar a los pacientes con actividad paroxística focal.

Según nuestros resultados, los pacientes tratados con *Carbamazepina* (12 pacientes) presentaron menor fase III-IV, mayor sueño REM y menor latencia REM, respecto a los pacientes sin tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas. Realizando un análisis descriptivo de sus variables, en relación al intervalo de confianza del grupo control del estudio inicial, hemos de señalar que los pacientes epilépticos de nuestro estudio, tratados con carbamazepina, presentan una arquitectura del sueño con tendencia a la estabilización del sueño, con valores medios de sus variables analizadas incluidos en el intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.

Las investigaciones que se recogen en la literatura sobre los efectos de la CBZ, se dividen en efectos agudos o crónicos. En varios estudios experimentales, realizados en gatos demuestran que el efecto agudo de la CBZ disminuye el sueño REM, mientras que el efecto crónico lo mantiene estable (Gigli GL, 1988, 1992, 1997). Hallazgos similares se describen en un estudio con pacientes epilépticos (Yang JD, 1989; Riemann D, 1993; Gigli GL, 1997; Placidi F, 2000). Algunos autores, describen mayor estabilización del sueño en pacientes epilépticos tratados con CBZ, en relación a la situación anterior al inicio del tratamiento (Touchon J, 1987; Sammaritano M, 2000; Legros B, 2003). Aunque, también se ha descrito disminución del sueño REM (Manni R, 1990) en los pacientes con tratamiento, aumento de la latencia REM (Manni R, 1990; Bourne RS, 2006), aumento del sueño superficial en comparación a sujetos sanos (Touchon J, 1987), así como aumento de la fase III (Tachibana N, 1996).

Según los resultados de nuestro estudio, los pacientes tratados con *Fenitoína* (10 pacientes) presentaron menor fase III-IV, mayor sueño REM, y menor latencia REM, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, muy relevantes en la fase III-IV. Los pacientes epilépticos de nuestro estudio, tratados con Fenitoína, mostraron una tendencia a la estabilización del sueño REM - con valor medio incluido en el intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia-. Una latencia de sueño disminuida - con valor medio inferior al intervalo de confianza-. Un aumento de la fase II aumentada - con valor medio por encima del intervalo de confianza-. Y una disminución de la fase III-IV - con valor medio por debajo del intervalo de confianza-.

Informaciones recogidas en la bibliografía especializada, muestra que el tratamiento con PHT no modifica el sueño REM y disminuye la latencia de sueño, aunque se ha descrito que aumenta la fragmentación del sueño (Bourne RS, 2006). Sin embargo los resultados sobre el sueño de ondas lentas o fase III-IV son controvertidos. A corto plazo, se describe un aumento de la fase III-IV, y a largo plazo una disminución (Wolf P, 1985; Roder-Wanner UU, 1988; Legros B, 2003). Otros estudios coinciden que el tratamiento con PHT aumenta o no modifica a largo plazo la fase III-IV (Wolf P, 1984; Declerk y Wauquier, 1991).

La causa de esta controversia referente al sueño lento profundo, podría ser debida al efecto de la actividad paroxística en los pacientes epilépticos estudiados. Según los resultados de nuestro trabajo, la actividad paroxística está íntimamente relacionada con el sueño lento profundo o fase III-IV, aumentada en los pacientes epilépticos sin fármacos antiepilépticos. Y por el contrario, esta fase III-IV tiende a disminuir con el tratamiento antiepiléptico.

Según nuestros resultados, los pacientes tratados con *Ácido Valproico* (16 pacientes) presentaron menor latencia REM, con diferencias significativas en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento. Asimismo, estos pacientes tratados presentaron mayor sueño REM y menor fase III-IV, aunque sin diferencias significativas. Un análisis descriptivo de los resultados, muestra que los pacientes epilépticos, tratados con *ácido Valproico*, presentan una tendencia a la estabilización de las variables analizadas -con valores dentro del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia-, excepto de la fase III-IV, que aunque menor en los pacientes epilépticos tratados que en los pacientes epilépticos sin tratamiento, permanece con un valor medio por encima del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.

La mayoría de los estudios publicados, muestran una estabilización de los ciclos del sueño en los pacientes epilépticos tratados con VPA (Roder-Wanner y Wolf, 1981; Harding GF, 1985; Declerck y Wauquier, 1991; Sammaritano M, 2000; Ehrenberg B, 2000; Legros B, 2003).

Según nuestros resultados, los pacientes tratados con *Benzodiazepinas* (7 pacientes) presentaron menor fase III-IV, en relación a los pacientes epilépticos sin tratamiento antiepiléptico, con diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes epilépticos de nuestro estudio, tratados con benzodiazepinas, presentan resultados que sugieren una alteración de la calidad del sueño. La fase II del sueño superficial está aumentada- con valor medio por encima del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia-, la fase III-IV está disminuida - con valor medio por debajo del intervalo de confianza - y el sueño REM está disminuido - con valor medio inferior al intervalo de confianza-. Aunque, por el contrario el IES y la latencia REM presentan valores incluidos en el intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.

Nuestros resultados son similares a diversos estudios publicados, que coinciden en los efectos de las BZP sobre la arquitectura del sueño. Se ha descrito una disminución de la latencia de sueño, un aumento de la latencia REM, un aumento de la fase II, una disminución del sueño lento profundo o fase III-IV, una disminución del sueño REM, y un menor número de despertares (Jonson LC, 1981; Declerk AC, 1990; Kales A, 1991; Eisen J, 1993; Samaritano MR, 2000).

Los resultados recogidos en la literatura, muestran como el efecto de las BZP es similar en los pacientes no epilépticos (Johnson LC, 1981; 1983; Spinweber CL, 1985; Kales A, 1990), en los pacientes de la UCI (Bourne RS, 2004), y en los pacientes epilépticos (Declerk AC, 1991; Kales A, 1991); a diferencia de otros FAEs, donde se recogen resultados diferentes. Según nuestros resultados, las BZP en monoterapia disminuyen la fase III-IV, con diferencias estadísticamente significativas.

Estos hallazgos podrían tener relación con la eficacia del tratamiento con BZP en determinadas situaciones. Se ha demostrado que las BZP tienen un probable beneficio (García-Peñas JJ, 2010) en los síndromes con punta-onda continua durante el sueño lento (De Negri M, 1995). Asimismo, las BZP son el tratamiento inicial recomendado en los estados epilépticos convulsivos (Mercadé Cerdá JM, 2012), y en el estado epiléptico no convulsivo, en pacientes que no están en coma (Gómez-Ibáñez A, 2012).

El último estudio comparativo que hemos realizado, analiza la asociación del tratamiento antiepiléptico en politerapia y la estructura del sueño. Los pacientes tratados en *politerapia* (18 pacientes) presentaron una menor fase III-IV con diferencia estadísticamente significativa, en relación de los pacientes epilépticos sin tratamiento. Los pacientes epilépticos de nuestro estudio, tratados con FAEs en politerapia, presentan resultados que sugieren una tendencia a la alteración de la arquitectura del sueño. La fase II del sueño superficial está aumentada -con valor medio por encima del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia-, el sueño REM está disminuido -con valor medio por debajo del intervalo de confianza -, y la latencia REM aumentada -con valor medio por encima del intervalo de confianza -. Aunque el IES y el sueño lento profundo presentan valores dentro del intervalo de confianza.

Un estudio que analiza la arquitectura del sueño en niños epilépticos tratados en politerapia, describe una disminución del sueño REM y de la eficacia del sueño, así como un aumento de los despertares, en relación a los niños epilépticos sin tratamiento (Rocarú VM, 2012). La experiencia clínica muestra que, el tratamiento en monoterapia controla adecuadamente la mayoría de las crisis en pacientes epilépticos, y disminuye la posibilidad de efectos adversos, observados con más frecuencia en la politerapia (Rufo M, 2012).

Por otro lado, y de un modo descriptivo, hemos observado que los pacientes tratados con CBZ (21 pacientes), PHT (19 pacientes), VPA (51 pacientes) y en politerapia (33 pacientes), independientemente del tipo de actividad paroxística, presentaban tendencias similares a las recogidas en los estudios realizados con actividad paroxística focal.

De un modo descriptivo, se han analizado los datos de los pacientes epilépticos tratados en biterapia, y que por ser muestras muy pequeñas (de 2 a 7 pacientes), no se les ha realizado estadística inferencial. Los resultados de los pacientes tratados con VPA y CBZ (5 pacientes), sugieren una tendencia a la estabilización del sueño. Estos pacientes presentan la media de las variables analizadas dentro del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia. Un estudio describe, que la asociación VPA y CBZ, no presentaba mayor incidencia de neurotoxicidad en relación al tratamiento con CBZ en monoterapia (Deckers CL, 2001).

Los pacientes tratados en biterapia de VPA y BZP de nuestro estudio (7 pacientes) presentan el valor medio del sueño REM dentro del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia, aunque presenta una media de la fase III-IV por encima del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.

Los pacientes tratados en biterapia con VPA y PHT (2 pacientes) y VPA y LTG (4 pacientes) presentan una media del sueño REM por debajo del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia. Este último resultado sería contrario al descrito en la literatura, en relación al sueño REM, donde se describe que en terapia combinada, la LTG aumenta el sueño REM (Placidi F, 2000), y reduce el sueño lento profundo (Foldvary- Schaefer N, 2001).

## 6. CONCLUSIONES

1) Los pacientes epilépticos estudiados en nuestro medio, independientemente del tratamiento antiepiléptico, tienen alterada la arquitectura del sueño. Presentan mayor porcentaje de la fase II del sueño superficial, y menor porcentaje de la fase de sueño REM, en relación al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. Esta tendencia se mantiene muy constante en los distintos grupos analizados, en función de la edad, sexo, y tipo de actividad paroxística epileptiforme.

2) El grupo de varones con epilepsia, estudiados globalmente, presentan un menor "Índice de eficacia de sueño" (IES), un mayor porcentaje de la fase II y un menor porcentaje de la fase de sueño REM, con diferencias significativas, en relación al grupo control de varones. El grupo de mujeres con epilepsia no muestra diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo control de mujeres.

3) Se observa una tendencia a la disminución del sueño REM, y al aumento de la latencia REM con el paso de la edad, tanto en los pacientes epilépticos como en los sujetos control sin epilepsia.

4) Los pacientes con actividad paroxística sin tratamiento antiepiléptico presentan un aumento del sueño lento profundo o fase III-IV, en relación al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. Y una fase de sueño REM con valor medio por debajo del intervalo de confianza del grupo control.

5) Los pacientes con actividad paroxística generalizada tienen más perturbada la calidad de sueño, que los pacientes con actividad paroxística focal, mostrando una media del sueño REM por debajo del intervalo de confianza del grupo control.

6) En los pacientes tratados con Carbamazepina en monoterapia, se observa una tendencia a la estabilización de la arquitectura del sueño. Los valores medios de todas las variables del sueño analizadas están incluidos en los intervalos de confianza del grupo de sujetos sin epilepsia.

7) Los pacientes tratados con Ácido Valproico y Fenitoína en monoterapia presentan una tendencia a la estabilización del sueño REM y de la latencia REM. Los valores medios de estas variables se incluyen dentro del intervalo de confianza del grupo de sujetos sin epilepsia.

8) El tratamiento con Benzodiazepinas -Clobazán y Clonazepam- en monoterapia disminuye el sueño lento profundo, con diferencias significativas en relación a los pacientes epilépticos que están sin tratamiento. El sueño REM tiende a disminuir, mostrando un valor medio por debajo del intervalo de confianza del grupo de sujetos sin epilepsia.

9) Del tratamiento con fármacos en biterapia destacamos que los pacientes tratados con Ácido Valproico asociado a Carbamazepina presentan una tendencia a la estabilización de la estructura del sueño. Y en los pacientes tratados con Ácido Valproico asociado a Benzodiazepinas se observa un sueño REM con valor medio dentro del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia.

10) El tratamiento con fármacos antiepilépticos en politerapia, disminuye el sueño lento profundo, con diferencias significativas, en relación a los pacientes epilépticos que están sin tratamiento. El sueño REM tiende a disminuir, con una media por debajo del intervalo de confianza de los sujetos sin epilepsia. Y la latencia REM tiende a aumentar, con valor medio por encima del intervalo de confianza del grupo de sujetos sin epilepsia.

## CONSIDERACIONES FINALES

Los datos obtenidos de este estudio, permiten sugerir que la elección de los fármacos antiepilépticos hay que valorarlos con atención, atendiendo también a los efectos que puedan tener sobre la arquitectura del sueño. En relación a ello, y de acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los fármacos, que se han asociado a una estabilización de la estructura del sueño, son la Carbamazepina, en monoterapia y asociada al Ácido Valproico.

Del mismo modo, sería otra opción, el Ácido Valproico, en monoterapia o asociado a Benzodiazepina, así como la Fenitoína, puesto que mejoran el sueño REM.

Por otra parte, nos permitimos comentar que las Benzodiazepinas, en monoterapia, utilizadas en determinados ámbitos como tratamiento crónico, no serían fármacos de elección prioritaria, por la afectación del sueño REM y del sueño lento profundo, salvo que concurrieran otras patologías específicas.

## 7. BIBLIOGRAFIA

Abad-Alegria F, López-Mallén P, de Francisco -Maqueda P. Insomnio y somnolencia en epilepsia. Rev Neurol 1997;25:1171-2.

Abril B, Méndez M, Sans O et al. El sueño en el autismo infantil. Rev Neurol 2001; 32(7): 641-4.

Adachi N, Alarcon G, Binnie CD, et al. Predictive value of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep on scalp EEG recordings for the lateralization of epileptogenesis. Epilepsia 1998 Jun;39(6):628-32

Aicardi J. El Síndrome de Landau- Kleffer. Rev Neurol 1999; 29: 380-5.

Aicardi J. Epileps in children : International review of child neurology series,2 ed.New York: Raven Press;1994.

Alessi CA et al. Psychotropic medications in incontinet nurse home residents: association with sleep and bed mobility. Jam Geriatr Soc 1995; 43(7): 788-792.

Amo C, Prieto-Montalvo J, Esteban - García A, et al. Crisis frontales mediante magnetoencefalografía. Caso clínico. Rev de Neurol, 2005; 41 (2): 91-94.

Andrade R, García-Espinosa A, Machado-Rojas A, et al. Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado de clobazam frente a carbamacepina en pacientes con crisis frecuentes de epilepsia rolándica. Rev Neurol 2009; 49 (11): 581-586.

Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. Rev Neurol 2007; 45 (2): 95-109.

Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia.III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. Rev Neurol 2007; 45 (4): 236-244.

Aserinky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eyes motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953; 118:273-4.

Artieda J, Ullán J. Brain stem projections to the cerebral cortex in the rat. Experientia 1979 Jun 15;35(6):782-3.

Artieda J. Enfermedad de Alzheimer´s. Rev Med Univ Navarra 1997 Jun-Mar; 41(1):4-5.

Artieda J. Clasificación neurofisiológica de las mioclonias. Rev Neurol 1999 Feb;28(3):272-7.

Artieda J, Garcia De Casasola MC, Pastor MA, et al. Base fisiopatológica de la distonía. Rev Neurol 2001 Mar; 32(6):549-58.

Azanza MF, González- Barón S, Teijeira F. Características de la difusión cortical de las crisis inducidas en el cuerno de Ammon . Estimulación química. Rev Med Univ Navarra. 1974 Mar-Jun;18 (1-2):11-23 .

- Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001 Jun;43(6):407-12.
- Bahro M, Riemann D, Stadtmuller G, et al. REM sleep parameters in the discrimination of probable Alzheimer's disease from old-age depression. *Biol Psychiatry* 1993 Oct 1;34(7):482-6.
- Baldy- Moulinier M. Sleep architecture and childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;6:195-8.
- Barreto JRS, Fernandes RMF, Sakamoto A C . Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):353-357.
- Barrón Harrison MT. Acción de los FAEs en el inicio, estructura y mantenimiento del sueño. II Curso de Neuropediatría Emergente, El sueño y sus alteraciones en el niño. Ed. Colegio Oficial de Médicos de Málaga. 22-23 Octubre de 2004.
- Barrón Harrison MT, Postigo Pozo MJ, J. Moreno Vergara J. Síndrome de Lennox- Gastaut. Revisión de nuestra casuística. XVIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Neurofisiología Clínica. Huelva, 13 de Diciembre de 2003.
- Barrón Harrison MT, Postigo Pozo MJ, J. Moreno Vergara J. Respuesta Fotoparoxística en Epilepsias Fotosensibles. Revisión de nuestra casuística. I Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Granada, 14 y 15 de Mayo de 2004 .
- Barzaghi N et al. Effects of the removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on the electroencephalogram. *Epilepsia* 1989; 30(5). 590-6.
- Barzaghi N et al. Time- dependent pharmacodynamic effects of phenobarbital in humans. *Therapeutic drug monitoring* 1989. 11:661-666.
- Bauzano-Poley E. El insomnio en la infancia. *Rev Neurol* 2003; 36: 381-90.
- Bauzano-Poley E, Rodríguez- Barrionuevo AC. Correlación electroclínica I y II. *Guías Neurológicas*. 2001, pag: 21-26.
- Bauzano-Poley E, Rodríguez- Barrionuevo AC. Diagnóstico electroencefalográfico de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia. *Rev Neurol* 2001; 32:365-72.
- Bazil C, Legros B. Effects of levetiracetam on sleep in epilepsy patients. 5th European Congress of Epileptology- Madrid ( Spain) , October 6-10, 2002.
- Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med* 2001 Sep;2(5):447-9.
- Bazil CW, Castro LM, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000 Mar;57(3):363-8.
- Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997 Jan;38(1):56-62.
- Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS. Diurnal and nocturnal seizures reduced REM in patients with temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:363-8.

## 7. Bibliografía

- Bazil CW. Effects of Antiepileptic Drugs on Sleep Structure: are all drugs equal? *CNS Drugs* 2003; 17 (10): 719-728.
- Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003 Oct;4 Suppl 2:S39-45.
- Bazil CW. New antiepileptic drugs. *Neurologist* 2002 Mar;8(2):71-81.
- Bazil CW. Nocturnal seizures. *Semin Neurol* 2004 Sep;24(3):293-300.
- Bazil CW. Sleep and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2000 Apr;13(2):171-5.
- Bazil CW. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol* 2002 Sep;22(3):321-7.
- Bazil CW. Sleep disturbances in epilepsy patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005 Jul;5(4):297-8.
- Bazil CW, Legros B, Kenny E. Sleep structure in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2003 Aug;4(4):395-8.
- Bazil CW. Sleep-related epilepsy. *Curr Neurol neurosci* 2003 Mar;3(2):167-72.
- Becerra Cuñat JL, Mercadé Cerdá JM, Salas Puig J. Historia natural de la Epilepsia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2012. 149-152.
- Becker DA. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsia Behav* 2004 Oct; 5(5):708-15.
- Bell C. The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *J. Sleep Res* 2002 Sep;11(3):255-63.
- Bell C. Vanderlinden H, Hiersemenzel R, et al. The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *Sleep Res*. 2002 11,255-263.
- Benetó A. Trastornos del sueño en el anciano. *Epidemiología. Rev Neurol* 2000;30:581-86.
- Benetó A. El arousal: introducción. *Rev Neurol* 1999;28:555-9.
- Benetó-Pascual A. Parasomnias ligadas a la fase REM. *Rev Neurol* 1998; 26: 472-5.
- Benini P. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg* 2005 Sep;101(3):641-4.
- Beran RG, Plunkett MJ, Holland GJ. Interface of epilepsy and sleep disorders. *Seizure* 1999 Apr;8(2):97-102
- Berg AT, Samuel F, Berkovic, Martin J, Brodie, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010.
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XIV. Mitteilung. *Arch Psychiat . Zschr. Nervenkr.* 1938; 108 :407-431.

- Berger M, Riemann D. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in depression-an overview. *J Sleep Res* 1993 Dec;2(4):211-223.
- Berlin RM. Management of insomnia in hospitalised patients. *Ann Intern Med* 1984; 100(3):398-404.
- Bernal-Lafuente M . Estudio polisomnográfico nocturno en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S103-10.
- Bestué-Cardiel M, Sannartí f, ArtigasJ. Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño en la infancia. *Rev Neurol* 2002; 34: 244-8.
- Beuerfeind A. Epilepsy and sleep. 2001 Nov;58(11):656-9. *Ther Umsch* 2001 Nov;58(11):656-9.
- Blanco Hernández T, López Trigo FJ, Aguilar- Amat Prior MJ. Métodos diagnósticos de epilepsia .Neurofisiología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2012. 47-57.
- Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centro- temporal EEG foci .Discharge rate during sleep. *Epilepsia* 1975; 32(5):281-8.
- Boller F et al. Paroxysmal "nightmares". Sequel of a stroke responsive to diphenylhydantoin. *Neurology* 1975; 25: 1026-8.
- Bonnani E, Galli R, Maestri M, et al. Dytime sleepiness in Epilepsy patients receiving Topiramato monotherapy. *Epilepsia* 2004, 45(4):333-7.
- Bonnani E, Massetani R, Galli R, et al. A quantitative study of daytime sleepiness induced by carbamazepine and add-on vigabatrin in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1997 Apr;95(4):193-6.
- Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Semin Pediatr Neurol* 1996 Mar;3(1):29-35.
- Bourne RS et al. Sleep disruption in critically ill patients- pharmacological considerations. *Anestesia* 2004; 59(4): 374-84
- Bové-Ribé A. Hipersomnia idiopática del sistema nervioso central. *Rev. Neurol.* 2000; 30(2): 186-188.
- Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, et al. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain Dev* 1995 Jan-Feb;17(1):52-6.
- Busek P and Faber J. The influence of traumatic brain lesion on sleep architecture. *Sb Lek* 2000;101(3):233-9.
- Campos Blanco DM, Rocamora R. Estilo de vida del paciente epiléptico. Muerte súbita en epilepsia. Epilepsias reflejas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2012; 158-164.
- Campos-Castelló J. Neuropsicología de la epilepsia: ¿qué factores están implicados?. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S59-S70.
- Cantero JL, Atienza M, Salas RM, et al. Cartografía cerebral durante el sueño: revisión crítica de la literatura. *Rev Neurol* 1999; 28: 417-23.

- Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Valor clínico de la coherencia EEG como índice electrofisiológico de conectividad córtico-cortical durante el sueño. *Rev Neurol* 2000;31:442-54.
- Cardoso I, Acevedo K, Hernández M, et al.. Estado epiléptico refractario en niños: caracterización de las epilepsias, monitorización electroencefalográfica continua y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 56 (8): 401-408.
- Carpizo MR. Sueño y Demencias. *Rev Neurol* 2000;30:586-90.
- Casas-Fernández C. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S7-S18.
- Casas-Fernández C, Serrano Castro P. La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en las distintas edades. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 29-38.
- Castaño-Monsalve B. Antidepresivos en epilepsia. *Rev Neurol* 2013; 57 (3): 117-122
- Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by co- morbid disease. *Neurology* 2000;54(S1): S8-S15.
- Cicolin A. Effects of Levetiracetam on Nocturnal Sleep and Daytime Vigilance in Healthy Volunteers. *Epilepsia* 2006 January ; volum 47 Page 82 .
- Clemens Z. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). 2005 Jan;14(1):52-7.
- Coble PA, Kupfer DJ, Taska LS, Kane J. EEG sleep of normal healthy children. Part I: Findings using standard measurement methods. *Sleep* 1984; 7: 289-303.
- Collado-Vázquez S, Carrillo JM. La epilepsia en la literatura, el cine y la televisión. *Rev Neurol* 2012; 55 (7): 431-442.
- Collop NA, ABSMa D, Adkins D, et al. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 25 (2004) 257– 268.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
- Conde-Guzón PA, Cancho-Candela R. Epilepsia generalizada idiopática con ausencias típicas tratada con ácido valproico: alteraciones neuropsicológicas. *Rev Neurol* 2012; 55 (2): 65-73.
- Contador Castillo I, Fernández -Calvo B, Cacho-Gutiérrez LJ, et al. Depresión en la demencia tipo Alzheimer: ¿existe algún efecto sobre la memoria?. *Rev Neurol* 2009; 49(10):505-510.
- 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, 39:150-7.
- Crespel A, Coubes P, Baldy- Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol* 2000 Sep;111 Suppl 2:S54-9.
- Culebras A. *Biología del sueño. La Medicina del sueño*. Barcelona. Ed.Áncora; 1994. Pag: 13-35 .

- Culebras A. Clinical handbook of sleep disorder. Boston: Butterworth- Heinemann; 1996.
- Culebras A. El sueño en la vejez. Medicina y sueño. Barcelona. Ed. Áncora;1994. Pag: 179-89.
- Culebras A. Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebrovascular a largo plazo. Rev Neurol 2006; 42 (1): 34-41.
- D'Alessandro R. Risk of seizures while awake in pure sleep epilepsies: a prospective study. Neurology 2004 Jan 27;62(2):254-7.
- Dawid Milner MS, Lara JP, González-Barón S, Spyer KM. Respiratory effects of stimulation of cell bodies of the A5 region in the anaesthetized rat. Pflugers Arch 2001 Jan; 441(4):434-43.
- De Almeida CA. Sleep disorders in temporal lobe epilepsy. Arq Neuropsiquiatr 2003 Dec;61(4):979-87.
- De Cabo-de la Vega C, Villanueva-Hernández P, Prieto-Martín A. Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. Rev Neurol 2006; 42 (3): 159-168
- De la Calzada MD. Modificaciones del sueño en el envejecimiento. Rev. Neurol. 2000; 30(6): 577-580.
- De la Roza C, Reinoso- Suárez F. Ultraestructure and synaptic organization of axon terminals of the ventral part of the oral pontine reticular nucleus. J Comp Neurol 2000; 418:93-105.
- De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, et al. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. Brain Dev 1995; 17:330-3.
- De Weerd A, de Haas S, Otte A, et al. Subjective disturbance en patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. Epilepsia 2004; 45(11):1397-1404.
- Declerck AC and Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. Chapter 15. 1990 Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division). Epilepsy, Sleep and Deprivation, 2nd edn. (Epilepsy Res. Suppl. 2). Editors: R. Degen and E.A. Rodin.
- Declerck CL, Hekster YA, Keyser A, et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. Epilepsia 2001; 42:1387-94.
- Degen R, Degen HE, Marshall C, et al. The activating effect of sleep EEGs in epileptic patients with epileptic activity in their waking EEGs. Schweiz Arch neurol Psychiatr 1986;137(2):5-13.
- Degen R, Degen HE. A comparative study of the diagnosis value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. J Neurol 1981;225(2):85-93.
- Degen R, Degen HE. Sleep EEG in patients with myoclonic-astatic seizures (Lennox-Gastaut syndrome). EEG EMG Z Elektroenzephalogr Electromyogr Verwandte Geb 1983 Jun;14(2):106-12.
- Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. Clin Neurophysiol 1980 Sep;49(5-6):577-84.
- Degen R. Diagnostic significance of sleep EEGs in children with febrile convulsions. Schweiz Arch Neurol Neurochir 1980;127(1):15-29.

- Del Cid-Pellitero E, M. Garzón. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol* 2007; 45 (8): 482-490.
- Del Rio D, Santiuste M, Capilla A, et al. Bases neurológicas del lenguaje. Aportaciones desde la magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S 109-S114.
- Delamonica EA. El electroencefalograma normal. *Electroencefalografía* 1984. Ed. El Ateneo. Pag: 87-172.
- Dennis JL et al. Chronic assaultive behavior improved with sleep apnea treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7):571-2.
- Derry C.P, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;26: 394-404.
- Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology* 1994;44:2060-4.
- Diaz- Cabiale Z, Parrado C, Vela C, et al. Intracisternal galanin/angiotensin II interactions in central cardiovascular control. *Regul Pept* 2005 Apr 15; 127(1-3): 133-40.
- Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *J. Clin neurophysiol* 2002 Dec;19(6):504-13.
- Dinner DS. Sleep and pediatric epilepsy. *Clev Clin J Med* 1989;56 Suppl Pt 2:S234-9.
- Dubois MY et al. Effects of succinylcholine on the pharmacodynamics of pipercuronium and pancuronium. *Anesth Analg* 1991; 72(3): 364-8.
- Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990 Sep-Oct;31(5):584-91.
- Duncan JS. Et al. Effects of the removal of Phenytoin, Carbamazepine, and Valproate on the Electroencephalogram. *Epilepsia* 1989, 30(5):590-596.
- Durá-Travé T , Yoldi-Petri ME , Gallinas-Victoriano F , I.G. Gurtubay .Estudio epidemiológico, clínico y evolutivo de 37 pacientes con epilepsia occipital benigna infantil de comienzo precoz. *Rev Neurol* 2007; 45 (1): 2-6
- Duvelleroy -Hommet C, Billard C, Lucas B, et al. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. *Neuropediatrics* 1995 Feb;26(1):14-8.
- Dyken ME, Yamada T, Lin- Diken DC. Polysomnographic assessment of spells in sleep: nocturnal seizures versus parasomnias. *Semin Neurol* 2001 Dec;21(4):377-90.
- Ehrenberg B et al. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (5): 574-8.
- Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in co- morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000; 54 (S1): S33-S37.
- Engel J, Chair Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47(9):1558-1568, 2006.

- Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Current Opinion in Neurology* 2011, 24:171–176.
- Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev Neurol* 2009; 48 (5): 245-254.
- Espie CA, Paul A, Mc Fie J, et al. Sleep studies of adults with severe or profound mental retardation and epilepsy. *Am J Ment Retard* 1998 Jul;103(1):47-59.
- Espinar Sierra J. Arousal y su repercusión sobre la vigilia. *Rev Neurol* 1999; 28: 555-9.
- Espinosa ML, García R, Padrino C, et al. Monitorización del EEG (A/EEG). Directrices, metodología e indicaciones. *Rev Neurol* 1998; 26: 417-9.
- Everitt BS. *Estadística Médica de la A a la Z*. J& C Ediciones Médicas SL, 2005.
- Ezpeleta D. Epilepsia y síndrome de apnea del sueño. *Rev Neurol* 1998; 26: 389-92.
- Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000 May;111(5):916-23.
- Ferrillo F, Beelke M, Nobili L. Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clin Neurophysiol* 2000 Sep;111 Suppl 2:S65-73.
- Foldvary N, Perry M, Lee J, et al. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(12):1569-73.
- Foldvary- Schaefer N, De Leon I, Karafa M, et al. Gabapentin increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology* 2001; 57(9):1650-4.
- Foldvary- Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002 Dec;19(6):514-21.
- Forcadas MI, Zarranz JJ. El insomnio y las alucinaciones causadas por lesión vascular del tegmento pontino. *Neurología* 1994; 9:211-23
- Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998 Jan;15(1):69-75.
- Frauscher B, Ellenrieder N, Ferrari-Marinho T, et al. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain* 2015 Mar 19.
- Freidin MR et al. Nocturnal head banging as a sleep disorder: a case report. *Am J Psychiatry* 1979; 136(11): 1469-70.
- Gallardo-Tur A, García -Martín G, Chamorro-Muñoz MI, et al. Control de la epilepsia en pacientes adultos con esclerosis tuberosa. *Rev Neurol* 2013; 56:562-566.

- Gallego I, Ezquiaga E, Betancor D, et al. Crisis no epilépticas de origen psicógeno en una unidad de cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol* 2011; 52 (8): 449-456.
- Gallego Pérez-Larraya J, Toledo JB, Urrestarazu E, et al. Clasificación de los trastornos del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 1): 19-36.
- García - Morales I, Gil-Nagel A, de Rosendo J, et al. Alteración del sueño y calidad de vida en la epilepsia parcial refractaria: resultados del estudio SLEEP. *Rev Neurol* 2014; 58 (4): 152-160.
- García de Gurtubay I. Estudios diagnósticos en patología del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007 Vol. 30, Suplemento 1
- García -Jiménez MA . Arousal y actividad motora en sueño. *Rev Neurol* 1999;28: 559-65.
- García -Jiménez MA . Prevalencia de los trastornos del sueño en adolescentes de Cuenca, España. *Rev Neurol* 2004; 39: 18-24.
- García- Martín G, Martín Reyes G, Dawid Milner MS, et al. Gestión sanitaria de una consulta de epilepsia: factores implicados en la demanda asistencial y situación clínica de los pacientes. *Rev Neurol* 2013; 56 (10):497-504.
- García -Peñas J.J. Disfunción neurocognitiva en el síndrome de estado de mal eléctrico durante el sueño lento: ¿podemos modificar la evolución natural del síndrome con un tratamiento farmacológico precoz?. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 3): S37-S47
- García -Peñas JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S35-S45 S35
- García -Peñas JJ. Fracaso escolar y epilepsia infantil. *Rev de Neurol* 2015; 60 (supl 1): S63-S68
- García-Alberca JM, Lara JP, Cruz B, et al. Sleep disturbances in Alzheimer's disease are associated with neuropsychiatric symptoms and antidementia treatment. *J Nerv Ment Dis* 2013 Mar; 201(3):251-7.
- Gastaut H. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964; 5:297-236.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification seizures. *Epilepsia* 1970;11:102-113.
- Gastaut H. The epilepsies. Electroclinical correlations. Thomas, Spring-field 1954.
- Gibbs E.L., Gibbs FA. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res Pub Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947;26:366-76.
- Gibbs FA., Gibbs EL. Changes in epileptic foci with age. *EEG Clin. Neurophysiol* 1951; 4:233-234.
- Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, et al. Sleep in healthy elderly subjects: a 24-hour ambulatory polysomnographic study. *Int J Neurosci* 1996 Apr;85(3-4):263-71.
- Gigli GI , Valente M. Sleep and EEG interictal epileptiform abnormalities in partial epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000 Sep;111 Suppl 2:S60-4.

- Gigli GL, Calia E, Marciani MG, et al. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992 Sep-Oct;33(5):799-804.
- Gigli GL, Gotman J, Steven TT. Sleep alterations after acute administration of carbamazepine in cats. *Epilepsia* 1988 Nov-Dec;29(6):748-52.
- Gigli GL, Gotman J. Effects of seizures, kindling, and carbamazepine on sleep organization in cats. *Epilepsia* 1992 Jan-Feb;33(1):14-22.
- Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: Changes after treatment with controlled- release carbamazepine. *Epilepsia* 1997; 38(6): 696-701.
- Gil- Marqués M. El sueño como conducta. *Rev Neurol* 1998; 26: 465-9.
- Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1989 Jun;9(3):161-72.
- Glick TH-solo. The sleep-deprived electroencephalogram: evidence and practice. *Arc Neurol* 2002 Aug;59(8):1235-9.
- Godbout R et al. Hypnogenic paroxysmal dystonia: Epilepsy or sleep disorder? a case report. *Epilepsia* 1975; 32(5): 281-8.
- Gómez- Ibáñez A, Urrestarazu E, Viteri C. Estado epileptico no convulsivo en el siglo XXI: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol* 2012; 54 (2): 105-113.
- Gómez-Alonso J, Bellas-Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada?. *Rev Neurol* 2011; 52 (9): 541-547.
- González- Barón S, Dawid-Mildner MS, Lara JP, et al. Cambios en la resistencia de la laringe y del tono bronquial. *Rev Esp Fisiol* 1989; 45 Sppl:191-6.
- Gosalbes V, Caballero F. CICAP. Investigación Clínica en Atención Primaria, Madrid, Luzán 5 SA, 2002.
- Gotman J, Gloor G, Quesney LF. Differential aspects of sleep epilepsy. 1986 May;13(2):149. *Can J Neurol Sci* 1986 May;13(2):149.
- Granstrom ML. Et al. Treatment Response with Levetiracetam in two Children with CSWS- Syndrome of CrYptogenic Etiology and with Epileptic Negative Myoclonus. 25th International Epylepsy Congress. 12-16 October 2003. Lisbon, Portugal.
- Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Primary sleep disorders en people with epilepsy: clinical questions and answers. *Child Adoles Psychiatr Clin N Am*. 2015 Jan; 24(1):145-76.
- Grigg-Damberger MM, Ralls F. Sleep disorders in adults with epilepsy: past, present, and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:542-549.

- Guevara MA, Lorenzo Y, Arce C, et al. Inter and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep* 1995;18:257-65.
- Gutiérrez-Gutiérrez G. ,Poza-Aldea J.J , Tellería-Elmezabal J, et al. Estudio retrospectivo comparando dos formulaciones de ácido valproico. *Rev Neurol* 2006; 42: 129-32]
- Gutter T, de Weerd AW. Effects of daytime secondarily generalized epileptic seizures on sleep during the following night. *Epilepsy Behav* 2012 Oct; 25(2):289-94.
- Harding GFA, Alford CA, Powell. The effect of sodium Valproate on sleep, reaction time, and Visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia*, 26(6):597-601.
- Hennessy MJ. Et al. Sudden withdrawal oxcarbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. 51th annual Academy of Neurology; 2000, San Diego.
- Heranz JL. Aspectos básicos del tratamiento de las personas con epilepsia. *Guías Neurológicas M-44701*, 2001, p5-12.
- Herigstad A. EEG after sleep deprivation in patients with suspected epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 Nov 30;121(29):3387-90.
- Herman ST, Walczakts, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001 Jun 12;56(11):1453-9.
- Herranz JL, Forcadas Mª. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 75-84.
- Herranz JL. Repercusión cognitiva de las epilepsias precoces. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S43-S45
- Herrera-Peco I , Fernández-Millares V , Pastor J, et al. Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 49 (10): 541-546.
- Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, et al. Effects of sex and age on 24 hour profile of growth hormone secretion in man: Importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64,51-8.
- Hoppenbrouwers T. Polysomnography in newborns and young infants: sleep architecture. *J Clin Neurophysiol* 1992 Jan;9(1):32-47.
- Hornyak M, Kopasz M, Berger M, et al. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry* 2005 Sep; 66(9):1139-45.
- Hudson JI. Good sleep, bad sleep: a meta-analysis of polysomnographic measures in insomnia, depression, and narcolepsy. *Biol Psychiatry* 1992 Dec 1;32(11):958-75.
- Hughes JR. Electroencephalography, epilepsy and sleep. *Curr Neurol Neurosurg* 1990 Apr;3(2):271-6.
- Idiazábal-Aletxa MA, Aliagas-Martínez S. Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S13-S16.
- Iriarte J, Alegre M, Urriza J, Artieda J. Relevancia clínica de los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño en pacientes con apneas obstructivas del sueño. *Rev Neurol* 2000; 30(2):101-104.

## 7. Bibliografía

- Iriarte J, Ortega S, Urrestarazu E. Estudios diagnósticos de la patología del sueño. Manual de Neurofisiología Clínica. Iriarte J, Artieda J. Ed. Medica Panamericana 2013. . 357-367
- Iriarte J, Palma JA, Fernández S, Urrestarazu E, et al. Pharyngo-laryngoscopic video-recording in obstructive sleep apnea during natural N2 sleep. A case report of a non- complete obstructive mechanism. Sleep Med 2013 Feb; 14(2):217-9.
- Iriarte J, Viteri C, Artieda J. Monitorización prolongada de video-EEG. Aplicaciones clínicas. Rev Neurol 1998; 26 (151): 425-431.
- Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, et al. Sleep Med 2015 May; 16(5):637-44.
- Jáuregui-Barrutia A, Tijero-Merino B, Gómez-Esteban JC, et al. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: trastorno de conducta del sueño REM y síndrome de piernas inquietas. Rev Neurol 2010; 50 (Supl 2): S15-S19.
- Jesper F. Bastlund. Spontaneous Epileptic Rats Show Changes in Sleep Architecture and Hypothalamic Pathology. Epilepsia 2005 June; 46 Page 934.
- Johnson LC, Spinweber CL, Seidel WF, et al. Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting and a long-acting benzodiazepine hypnotic. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1983 Jun;55(6):662-7.
- Johnson LC, Spinweber CL. Effect of a short-acting benzodiazepine on brain electrical activity during sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981 Jul;52(1):89-97.
- Jones BE. Basic mechanisms of sleep- wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC De. Principles and Practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders CO, 1989: 121-138.
- Kahn D, Pace- schott EF, Hobson JA. Consciousness in waking and dreaming: the roles of neuronal oscillation and neuromodulation in detemining similarities and differences. Neuroscience 1997; 78:13-38.
- Kales A et al. Clonazepam: sleep laboratory study of efficacy and withdrawal. J Clin Psychopharmacol 1991; 11(3): 189-93.
- Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de Neurociencia . Edit, McGraw-Hill-Interamericana. 2001. Madrid. Sueño y ensoñación. Pag: 936-947.
- Karam- Hage M et al. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence (letter). Am J Psychiatry 2000; 157(1): 151.
- Klobucnikova K, Carnicka Z, Wagnerova H, et al. Is nocturnal epilepsy cause of disturbed quality of sleep and elevated daytime sleepiness?. Neuro Endocrinol Lett. 2014; 35(5):405-10.
- Kotagal P, and Yardi N. The Relationship Between Sleep and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2008; 15:42-49  
Kotagal P. The relationship between sleep and epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2001 Dec;8(4):241-50.
- Kothare SV, Kaleyias J . Sleep and epilepsy in children and adolescents. Sleep Medicine 11 (2010) 674–685.

- Krueger BR. Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. *Mayo Clin Proc* 1990 65(7): 999-1006.
- Kuzniecky R et al. Topiramate increases cerebral GABA In healthy humans. *Neurology* 1998; 51(2): 627-9.
- Lara JP, Dawid-Milner MS, López MV, Montes C, Spyer KM, González- Barón S. Laringeal effects of stimulation of rostral and ventral pons in the anaesthetized rat. *Brain Res* 2002; May 3; 934 (2):97-106
- Lara JP, Dawid-Milner MS, López MV, Montes C, Spyer KM, González- Barón S. Laringeal effects of stimulation of rostral and ventral pons in the anaesthetized rat. *Brain Res* 2002; May 3; 934 (2):97-106
- Legros B and Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003 Jan;4(1):51-5.
- Leibenluft E et al. Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 1976-81.
- Lieb JP, Joseph JP, Engel J Jr, et al. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. 1980 Sep;49(5-6):538-57
- Llaneza-González MA, Abella-Corral J, Aldrey-Vázquez JM, et al. Síndrome de las piernas inquietas. *REV NEUROL* 2009; 48 (Supl 1): S33-S36
- Lopes A FD, Simões M MR, Robalo C N, et al. Evaluación neuropsicológica en niños con epilepsia: atención y funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2010; (5): 265-272
- López- Gomáriz E, Hoyo-Rodrigo B, Rodríguez- Nieto I. Efectos de las crisis epilépticas en la arquitectura del sueño. *Rev Neurol* 2004; 38(2): 176-80
- López- Hernández A et al. Sleep alterations and effects of clonazepam on myoclonus in two siblings with Ramsay- Hunt syndrome inherited as an autosomic recessive trait. *Clin Electroencephal* 1976;7(2):64-72.
- López Ruiz E, Vega-Flores G, Contreras-Cisneros B, et al. Efecto de las crisis epilépticas parciales y generalizadas sobre la arquitectura del sueño en ratas. *Rev Neurol* 2015; 60 (7):289-295.
- Luchins DJ et al. Filicide during psychotropic- induced somnambulism: a case report. *Am Psychiatry* 1978; 135(11)1404-5.
- Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39 (9):1006-13
- Lugaresi E, Cirignotta F. Nocturnal paroxysmal dystonia:epilptic seizure or a new syndrome?. *Sleep* 1981;4:129-38.
- Lydic R, Schoene WC, Czeisler, et al. Suprachiasmatic region of human hypotalamus:homolog to primate circadian pace-maker? *Sleep* 1980;2:355-361.
- Machline Carrion MJ, Lahorgue Nunes M, Longo Martinez JV. Evaluation of sleep quality in patients with refractory seizures who undergo epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 120–123

- Mack A. Examination of the evidence for off- label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(6): 559-68.(IDIS 507.764)
- Madeleine M, Grigg-Damberger MD, Foldvary-Schaefer N. Primary sleep disorders en people with epilepsy. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2015 ;24: 145-176
- Maganti R, Sheth R, Hermann BP , et al. Sleep Architecture in Children with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsia*, 46(1):104–109, 2005
- Maganti R.Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy.*Epilepsia* 2005 Jan;46(1):104-9
- Malagón-Valdez J. Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2003; 36: 288-92.
- MalagónValdez J. Trastornos paroxísticos no epilépticos durante el sueño. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S115-S123.
- Malow BA . Paroxysmal events in sleep. *J. Clin neurophysiol* 2002 Dec;19(6):522-34.
- Malow BA, Bowers RJ,Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997 Dec;20(12):1105-10.
- Malow BA, Kushwaha R, Lin X, et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 Jan;102(1):20-6.
- Malow BA, Pasaro E, Milling C, et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring.*Neurology* 2002 Nov 12;59(9):1371-4.
- Malow BA. Sleep disorders, epilepsy, and autism.*Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10 (2):122-5
- Manni R, Galimberti CA, Zucca C, et al. Sleep patterns in patients with late onset partial epilepsy receiving chronic carbamazepine (CBZ) therapy. *Epilepsy Res* 1990 Sep-Oct;7(1):72-6.
- Manni R, Ratti MT, Barzaghi N, et al. Daytime sleepiness in healthy university students: a multiparametric study. *Ital J. Neurol Sci* 1991 Jun;12(3):303-9.
- Manni R, Ratti MT, Galimberti CA, et al.Daytime sleepiness in epileptic patients on long-term monotherapy: MSLT, clinical and psychometric assessment. *Neurophysiol Clin* 1993 Jan;23(1):71-6.
- Manni R, Ratti MT, Marchioni E, et al. Poor sleep in adolescents: a study of 869 17-year-old Italian secondary school students. *J Sleep Res* 1997 Mar;6(1):44-9.
- Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000 Sep;111 Suppl 2:S111-4.
- Manni R, Galimberti CA, Sartori I, et al. Nocturnal partial seizures and arousals/awakenings from sleep: an ambulatory EEG study. *Funct Neurol* 1997 May-Aug;12(3-4):107-11.
- Manni R, and Terzaghi M REM behavior disorder associated with epileptic seizures.*Neurology* 2005 Mar 8;64(5):883-4.
- Manni R, Zambrelli E, Bellazi R, et al. The relationship between focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern.*Epilepsy Research* 2005 Oct-Nov;67(1):73-80.

- Marcos P, Díaz- Cabiale Z, Cordero MP, et al. Central galanina and N-terminal galanin fragment induce c-Fos immunoreactivity in the medulla oblongata of the anaesthetized rat. *Peptides* 2001 Sep; 22(9):1501-9
- Martínez- Domínguez S, Labrada-Abella J, Pedrós-Roselló A, et al. Enfermedad mental, rasgos de personalidad y calidad de vida en epilepsia: estudio control de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias. *Rev Neurol* 2013; 56 (12): 608-614
- Martínez- Parra C, Morales- Martínez MD. Conceptos y Clasificación de las epilepsias, crisis epilépticas y síndromes epilépticos. *Epilepsia*. Ed Ergon, 2003. P53-64.
- Martínez- Salcedo E, Lloret- Sempere T, García- Navarro M, et al. Narcolepsia en niños. *Rev Neurol* 2001; 33: 1049-53.
- Martínez- Salio A, Soler-Algarra S, Calvo-García I, et al. Síndrome de ingesta nocturna relacionada con el sueño con respuesta al topiramato. *Rev Neurol* 2007; 45 (5): 276-279.
- Martins-da-Silva A, Lopes J, Ramalheira J, et al. Utilidad de la caracterización genética de la narcolepsia y la hipersomnia en la definición del fenotipo: estudio en pacientes portugueses. *Rev Neurol* 2014; 58 (2): 49-54.
- Matos G, Tufik S, Scorza FA, et al. Sleep and epilepsy : Exploring an intriguing relationship with a translational approach. *Epilepsy Behav* 2013 Mar; 26 (3) 405–9.
- Mauri J.A., Íñiguez C., Jericó I., et al. Crisis epilépticas durante el sueño. *Rev Neurol* 1996; 24:1233-1236.
- Mausouri A, Alhadid K, Valiante TA. Sudden unexpected death in epilepsy following resective epilepsy surgery in two patients withdrawn from anticonvulsivants. *J Clin Neurosci* 2015 May 2 (as supplied by publisher)
- McDowell Anderson W, and Falestiny M. Women and sleep. Elsevier Science Inc. 2000; 7(4):131-137
- Medrano-Martínez P, Ramos-Platón MJ. Generación y función de los ensueños. *Rev de Neurol* 2014; 59(8): 359-370.
- Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001 ; 18(2):106-127.
- Mercadé Cerdá JM, Toledo Argany M. Urgencias en las crisis epilépticas y epilepsia. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 96-105
- Mercadé-Cerdá JM, Gascón-Jiménez FJ, Ramos-Lizana J, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre profilaxis y tratamiento de las crisis epilépticas sintomáticas agudas. *REV NEUROL* 2009; 49 (5): 270-276
- Mercadé-Cerdá JM, Mauri Llerda JA, López González FJ. Métodos diagnósticos de epilepsia . *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 39-46
- Miano S, Peraita-Adrados R. Epilepsia nocturna frontal infradiagnosticada en la infancia como un trastorno del sueño: estudio de una serie. *Rev Neurol* 2013; 56 (5): 257-267

- Miano S, Peraita-Adrados R. Insomnio pediátrico: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2014; 58 (1): 35-42.
- Miano S. Sleep polygraphy in Angelman syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2004 Apr;115(4):938-45.
- Minecan D. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002 Dec;25(8):899-904.
- Miranda M, Venegas P. Síndrome de Piernas inquietas: Actualización Clínica. *Rev Child Neuro-Psiquiat* 2001; 39:140-8.
- Molins A, Villanueva VE. Levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia del adulto. Experiencia en monoterapia. *Rev Neurol* 2007; 45 (6): 331-333.
- Montagna P et al. Paroxysmal arousal during sleep. *Neurology* 1990; 40(7):1063-6.
- Montenegro MA. Et al. Electrical Status Epilepticus of sleep in association with Topiramate. *Epilepsia* 2002, 43(11):1436-1440.
- Montes-Rodríguez CJ, Rueda-Orozco PE, Urteaga-Urías E, et al. De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Rev Neurol* 2006; 43 (7): 409-415.
- Morrison RS, Dempsey EW. A study of thalamo-cortical relations. *Am J Physiol* 1942; 135: 282-92.
- Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó- Salvadó B, et al. Estudio comparativo mediante magnetoencefalografía de los trastornos del lenguaje pragmático y los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S111-S115.
- Murillo-Rodríguez E. Papel modulador de los endocannabinoides en el sueño. *Rev Neurol* 2008; 46 (3): 160-166
- Murray GB Carbamazepine for central sleep apnea. *JAMA* 1987; 238(3): 212-3.
- Navas-Sanchez P, Martínez Antón JP, Bauzano Poley E. Espasmos epilépticos sin hipsarritmia. Aportación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 51:592-596
- Niedermeyer E. Awakening epilepsy ('Aufwach-Epilepsie') revisited. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:37-42.
- Nieto- Barrera M, Aguilar- Quero F, Montes E, et al. Síndromes epilépticos que cursan con complejos de punta-onda continuos durante el sueño lento. *Rev Neurol* 1997; 25 1045-1051.
- Nijhof SI. Is the sleep-deprivation EEG a burden for both child and parent? *Epilepsia* 2005 Aug;46(8):1328-9.
- Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. Modulation of sleep interictal epileptiform discharges in partial epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol* 1999 May;110(5):839-45.

- Núñez A, De Andres I, Garcia-Austt E. Relationships of nucleus reticularis pontis oralis neuronal discharge with sensory and carbacol evoked hippocampal theta rhythm. *Exp Brain Res* 1991;87:303-8.
- Núñez-Molina A, Amzica F. Mecanismos de generación de las oscilaciones lentas del electroencefalograma durante el sueño. *Rev Neurol* 2004; 39 (7): 628-633.
- Ohayon MM, Caulet M, Arbus L, et al. Are prescribed medications effective in the treatment of insomnia complaints? *J psychosom Res* 1999 Oct;47(4):359-68.
- Oliveros JC. Valoración de los signos electroencefalográficos en el sueño. III Congreso Nacional de Neurología . Tenerife. Mayo, 1976.
- Olmos G. de Alba G, Fraire-Martínez MI, Valenzuela-Romero R. Correlación clínica de la hipersincronía hipnagógica durante el sueño, en niños normales y con problemas de aprendizaje. *Rev Neurol* 2003; 36 (8): 720-723.
- Palm L. Daytime sleep tendency before and after discontinuation of antiepileptic drugs in preadolescent children with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33(4):687-91.
- Palma JA, , Iriarte J. Fernández S, et al. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clin Neurophysiol* 2014 Sep;125(9):1783-91
- Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor neurologic disorders: e review. *Sleep Med* 2013 Mar ; 14(3):229-36.
- Palomino A, Carballo M, Rodríguez E, et al. Análisis de las alteraciones observadas en el registro EEG de sueño de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil. *Rev Neurol* 1998;27:801-4.
- Parisi P Bruni O, Villa MP et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010, 52; 805–810.
- Parmeggiani PL. Regulation of physiological functions during sleep en mammals. *Experientia* 1982;38:1405-8.
- Parra J, Iriarte J. Valor del registro ictal con video-EEG en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. *Semiología y patrones electroencefalográficos. Rev Neurol* 1999, 28(9):898-908.
- Parra J. Controversias y problemas diagnósticos de las epilepsias occipitales benignas de la infancia, niñez y adolescencia. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S51-S56.
- Parrino L, De Paolis F, Giulia Milioli, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(7):1178–1184, 2012.
- Pastor J , Uzcátegui YG , Gal-Iglesias B et al.. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol* 2006; 42 (11): 663-673.

- Pastor J, Fernández-Lorente J, Ortega B et al. Análisis comparativo de la historia clínica y la polisomnografía en la patología del sueño. Relevancia diagnóstica de la polisomnografía. Rev. Neurol. 2001; 32 (1): 22-29.
- Pedley TA et al. Episodic nocturnal wandering responsive to anticonvulsant drug therapy. Ann Neurol 1977;2(1):30-5.
- Peraíta-Adrados MR. Diagnóstico diferencial entre parasomnias y epilepsia. Rev. Neurol. 1998; 26 (519): 479-480.
- Peraíta -Adrados MR. El sueño como método de estudio de las epilepsias. Rev. Neurol 1999; 28(Supl 1): S20-S22.
- Peraíta-Adrados R. Epilepsia y ciclo sueño-vigilia. Rev Neurol 2004; 38: 173-5.
- Polisomnographic recording in the diagnosis of sleep seizures. Boll Lega It Epil. 1988;62/63:71-3.
- Peraíta-Adrados R, Gutiérrez- Solana L, Ruiz- Falco ML, et al. Nap polygraphic recordings after partial sleep deprivation in patients with suspected epileptic seizures. Neurophysiol Clin 2001 Feb;31(1):34-9.
- Peraíta-Adrados R. Avances en el estudio de los trastornos del sueño. Rev Neurol 2005; 40: 485-9.
- Pereira AM, Bruni O, Ferri R, et al. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. Epilepsia 2012 Sep; 53(9):1519-25.
- Pérez Fajardo G, Teijeira Azcona A, García Fernández, et al. Epilepsia con punta onda continua durante el sueño (POCS). Deterioro psicomotor secundario. Vigilia-sueño 2007;19 (1):59
- Pérez-Romero T, Comas-Fuentes A, Debán-Fernández M. Prevalencia del síndrome de piernas inquietas en las consultas de atención primaria. Rev Neurol 2007; 44 (11): 647-651
- Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. Neurology 2004; 62(S2): S9-S16
- Picard A, Cheliout Heraut F, Bouskraoui M, et al. Sleep EEG and developmental dysphasia. Dev Med Child Neurol 1998 Sep;40(9):595-9.
- Piedad J, Rickards H, Besag FMC, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy : a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. CNS Drugs 2012;26(4):319-335.
- Pin-Arboledas G. Alteraciones del sueño en el niño: enfoque desde la Asistencia Primaria. Rev Neurol 2000; 30: 178-86.
- Placidi F, Diomedì M, Scalise A, et al . Effect of antiepileptic drugs on sleep. Neurology 2000; 54(S1): S16-S24.
- Placidi F, Diomedì M, Scalise A, et al. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. Neurology 2000; 54(S1): S25-S32.
- Placidi F, Marciàni MG, Diomedì M, et al. Effect of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. Acta Neurol Scand 2000: 102: 1-6

- Placidi F, Scalise A, Grazia M, et al. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clinical Neurophysiology* 111, Suppl. 2 (2000) S115-S119.
- Poza-Aldea JJ. Epilepsia en ancianos. *Rev Neurol* 2006; 42 (1): 42-46
- Poza-Aldea JJ. Prevalencia de los trastornos respiratorios durante el sueño en España. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 3): S3-S5
- Prados G, Miró E. Fibromialgia y sueño: una revisión. *Rev Neurol* 2012; 54 (4): 227-240.
- Prats A, y San Monila, J. Vías centrales ascendentes y descendentes relevantes en el dolor. *Tratado del dolor Neuropático*. Serra Catafau. Ed. Panamericana. 2006. Pag: 99-106.
- Prospéro-García O, Guzmán K, Méndez-Díaz M, et al. Genes del sueño. *Rev Neurol* 2009; 48 (4): 199-206
- Queralt A. Parasomnias en lactantes menores de un año. *Rev Neurol* 1998; 26: 476-9.
- Racaru VM, Cheliout -Heraut F, Azabou E, et al. Sleep architecture empairment in epileptic children and putative role of anti epileptic drug. *Neurol Sci* 2013 Jan; 34(1):57-62.
- Radtke R. Sleep disorders in neurology. *J Clin Neurophysiol* 2001 Mar;18(2):77.
- Rajana P. Et al. Vigilance level- dependent tonic seizures- Epilepsy or sleep disorder? A case report. *Epilepsia* 1983. 24:725-733.
- Ramachandraiah CT, Sinha S, Taly AB, et al. Interrelation of sleep and juvenile myoclonic epilepsy(JME): a sleep questionnaire-, EEG-, and polysomnography (PSG)-based prospective case -control study. *Epilepsy Behav* 2012 Nov;25(3):391-6
- Raol YH and Meti BL. Effects of vigabatrin on sleep-wakefulness cycle in amygdala-kindled rats. *Epilepsia* 2000 Feb;41(2):128-31.
- Raol YH and Meti BL. Sleep-wakefulness alterations in amygdala-kindled rats. *Epilepsia* 1998 Nov;39(11):1133-7.
- Rechtschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute. University of California at Los Angeles; 1968.
- Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult grown hormone deficiency- benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Laussane)* 2013 Jun 4; 4:64.
- Regal AR , Amigo MC , Cebrián E. Sueño y mujer. *Rev Neurol* 2009; 49 (7): 376-382.
- Reinoso - Suárez F, de Andres I, Rodrigo -Angulo, et al. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev.* 2001; 5:63-78.
- Reinoso -Suárez F, de Andrés I, Rodrigo Angulo ML, Rodríguez Veiga E. Location and anatomical connections of paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum. *Europ J Neurosci* 1994; 6:1829-36.

- Reinoso- Suárez F, de Andrés I. Brain structures and sleep. *Trab Inst Cajal Invest Biol* 1976; 68:39-68.
- Reinoso-Suárez F. Neurobiología del despertar y la vigilia. *An R Acad Nac Med (Madr)* 1997; 114:249-65.
- Reinoso-Suárez F. Neurobiología del sueño de ondas lentas. *Acad Nac Med (Madr)* 1999;116:209-26.
- Ribacoba-Montero R, Pujols-Castillo Y, Vallina-García MI, et al. Estudio clínico epidemiológico de la epilepsia vascular. *Rev Neurol* 2007; 45 (12): 719-724
- Riemann D, Berger M, Volderholzer U. Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* 2001 Jul-Aug;57(1-3):67-103.
- Riemann D, Hohagen F, Bahro M, et al. Cholinergic neurotransmission, REM sleep and depression. *J Psychosom Res* 1994;38 Suppl 1:15-25.
- Robert R. Differential diagnosis of sleep disorders, non-epileptic attacks and epileptic seizures. *Curr Opin Neurol* 1998 Apr;11(2):135-9.
- Rocamora R, Sánchez-Alvarez JC, Salas-Puig J. The Relationship Between Sleep and Epilepsy. *The Neurologist* Volume 14, Number 6S, November 2008.
- Rochester MN. Diagnostic Classification Steering Committe. In thorpy MJ. Ed. International Classification of leep Disorders Association: Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association;1990.
- Röder- Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study og inmediate, short-and long-term effects. *Acta Neurol Scand.*, 1989;76.157-167.
- Rodríguez Barrionuevo, E. Bauzano -Poley. M.P. Delgado-Marqués, et al. Epilepsia parcial benigna atípica. Estudio clínico-EEG evolutivo de tres pacientes. *Rev. Neurol.* 1998;26 (150): 197-204.
- Rodríguez Barrionuevo, Bauzano Poley. Diagnóstico Neurofisiológico. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la Epilepsia en la infancia. Ed. Editores médicos.1995. Pag: 69-105
- Rodríguez- Barrionuevo AC, Rodríguez Vives MA, Bauzano-Poley E. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Los trastornos del sueño en la infancia. Aparicio JM, Artigas J, Campistol J et al. *Neurología Pediátrica*. Ed. Ergón S.A. 2000. Pag: 265-288.
- Rodriguez-Barrionuevo AC, Rodríguez- Vives MA, Bauzano Poley E. Revisión de los trastornos del sueño en la infancia. *Rev. Neurol. Clin.* 2000; 1:150-171.
- Rodríguez-Muñoz A, Moreno-Jiménez B, Fernández-Mendoza JJ, et al. Insomnio y calidad del sueño en médicos de atención primaria: una perspectiva de género. *Rev Neurol* 2008; 47 (3): 119-123.
- Rodríguez-Rodríguez S, Salas - Puig J, Alvarez-Carriles JC, et al. Evolución del síndrome de Lennox-Gastaut en la edad adulta. *Rev Neurol* 2011; 52(5):257-263.
- Romero O. Insomnio en ancianos: afectación cognitiva y actitudes terapeuticas. *Rev Neurol* 2000; 30:591-93.

- Romigi A, Izzi F, Placidi F, et al. Effects of zonisamida as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polisomnographic study. *Epilepsy and Behavior* 2013;26(2):170-174.
- Rosselli D. Breve historia de los sueños. *Rev Neurol* 2000;30:195-198.
- Rossiñol A, Molina I, Rossiñol Tet al. Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis, la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol* 2013; 57 (1): 17-24.
- Roubertie A et al. Interictal paroxysmal epileptic discharges during sleep in childhood: phenotypic variability in a family. *Epilepsia* 2003; 44(6): 864-9.
- Rowan AJ. Et al. Seizure activity and anticonvulsivant drug concentration. *Arch Neurol* 1975, 32:281-288.
- Rowbotham M et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21):1837-42.
- Rufo-Campos M, Mauri Llerda JA, Mercadé Cerdá JM, et col. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 111-118.
- Rufo-Campos M. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos no epilépticos en relación con el sueño. *Rev Neurol* 1999; 28: 84-9.
- Sadler M. Lamorigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40(3):322-5.
- Saiz Diaz R.A. , Sancho Rieger S. Terminología de las crisis epilépticas y epilepsia. *Semilogía de las crisis epilépticas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*, 2012. 19-24
- Saiz Díaz RA. Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 28-N2- 2004.*
- Salas-Puig J. Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Rev Neurol* 2011; 52 (9): 513-514
- Salín-Pascual RJ. Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño. *Rev Neurol* 2004; 39 (4): 354-358
- Sammaritano M, Gigli M, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991 Feb;41:290-7.
- Sammaritano MR, Saint-Hilare JM. Modification of sleep organization in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl 8):120.
- Sammaritano MR, Sherwin AL. Effect of anticonvulsivants on sleep. *Neurology* 2000; 54 (5) Supp.1: S16-S24.
- Sánchez- Álvarez JC, Ramos -Linaza J, Machado-Casas I, et al. Tratamiento combinado con los fármacos antiepilépticos. *Guía Andaluza de Epilepsia* 2015. *Rev Neurol* 2015; 60 (8):365-379.

- Sans-Capdevila O, Gozal D. Consecuencias neurobiológicas del síndrome de apnea del sueño infantil. *Rev Neurol* 2008; 47 (12): 659-664
- Sauer- Ramirez S, Ballesteros LM, Hernandez- Perez O. Galanine, a new neuropeptide. Review. *Ginecol Obstet Mex* 1996 Jul;64:325-31.
- Scheffer IE, Bathia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515.
- Serafini A, Kuate C, Gelisse P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2012 May; 21(4):260-5.
- Sevillano-García MD, Manso-Calderón R, Cacabelos-Pérez P. Comorbilidad en la migraña: depresión, ansiedad, estrés y trastornos del sueño. *Rev Neurol* 2007; 45 (7): 400-405
- Shavarts V, Chung S. Epilepsy antiseizure therapy, and sleep cycle parameters. *Epilepsy Res Treat.* 2013; 2013:670682. Epub 2013 Aug 7.
- Sheldon SH, Levy HB. Periodic limb movements in childhood. *Sleep Res* 1993;22:70.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996; 271:216-9.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:1052-7.
- Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996 Jan;13(1):32-50.
- Sipes M, Matson JL, Matson L, et al. The relationship among side effects associated with anti-epileptic medications in those with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities* 32 (2011) 1646-1651.
- Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159(1):5-11.
- Spinweber CL, Johnson LC, Chin LA. Disqualified and qualified poor sleepers: subjective and objective variables. *Health psychol* 1985;4(6):569-78.
- Spinweber CL, Johnson LC. Effects of triazolam (0.5 mg) on sleep, performance, memory, and arousal threshold. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76(1):5-12.
- Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 2005 Jun;28(6):317-24.
- Steriade M. Slow-wave sleep: serotonin, neuronal plasticity, and seizures. *Arch Ital Biol* 2004 Jul;142(4):359-67. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):658-62.
- T. Durá-Travé, M.E. Yoldi-Petri, F. Gallinas-Victoriano. Estudio descriptivo de la epilepsia infantil. *Rev Neurol* 2007; 44 (12): 720-724

- T. Durá-Travé, M.E. Yoldi-Petri, J. Hualde-Olascoaga, V. Etayo-Etayo. Epilepsias y síndromes epilépticos durante el primer año de vida. *Reev Neurol* 2009; 48 (6): 281-284
- Tachibana N. Supplementary motor area seizure resembling sleep disorder. *Sleep* 1996 Dec;19(10):811-6.
- Tartara A, Moglia A, Manni R, et al. EEG findings and sleep deprivation. *Eur Neurol* 1980;19(5):330-4.
- Teijeira - Azcona A, Rosa -Aguilar C, Corredera-Rodríguez J, et al. Psychopathological profile in patients with primary hypersomnia. Abstracts of 4th International Congress of WASM 5th Conference of CSS / Sleep Medicine 2011; 12 (Supl 1):S1-S130
- Teijeira - Azcona A, Ayuga Loro F, Teijeira Álvarez JM. Trastorno del sueño en el paciente epiléptico. Ponencia. Reunión anual de la LECE Sevilla, noviembre 2014.
- Teijeira J, Gonzalez- Baron S. Epilepsia experimental. Estudio sobre el origen y transmisión de la punta onda. *Rev Med Univ Navarra* 1971 Dec;15(4);261-72
- Teijeira J, Martínez -Lage JM, Mouriz A. Epilepsia II. Tratamiento. *Rev Med Univ Navarra* 1960 Jun; 16:101-19.
- Teijeira J, Martínez -Lage M, Análisis del electroencefalograma. *Rev Esp Fisiol* 1960 Mar;16:39-65.
- Teijeira J, Suárez M. El electroencefalograma en el periodo de desarrollo. *Rev Esp Pediatr* 1959 May-Jun; 15(87):343-52
- Téllez-Zenteno JF, Ladino LD. Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 56 (4): 229-242
- Téllez-Zenteno JF, Wiebe S, López-Méndez Y. Epilepsia extratemporal. Aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol* 2010; 51 (2): 85-94
- Terzano MG, Mancía D, Salati MR, et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-45.
- Terzano MG. Eventi fasici e microestructura del sonno. Phasic events and microstructure of sleep. *Lecce: Martano; 1997.*
- Tinuper P et al . Nocturnal paroxysmal distonia with short- lasting attacks: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizures. *Epilepsia* 1990; 31(5): 549-56.
- Tirapu-Ustárroz J. Neuropsicología de los sueños. *Rev Neurol* 2012; 55 (2): 101-110.
- Toledano Delgado R, García Morales I. Modo de empleo de los fármacos antiepilépticos. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2012.* 85-90.
- Tomás-Vila M, Miralles-Torres A, Beseler-Soto B, et al. Relación entre cefalea y trastornos del sueño: resultados de un estudio epidemiológico en población escolar. *REV NEUROL* 2009; 48 (8): 412-417.
- Tononi G, Edelman G. Consciousness and complexity. *Science* 1998; 282:1846-51.

- Torres-Ferrús M, Toledo M, González-Cuevas M, et al. . Etiología y tratamiento de la epilepsia en una serie de 1.557 pacientes. *Rev Neurol* 2013; 57 (7): 306-312
- Touchon J, Baldy- Moulinier M, Billiard M, et al. Organization of sleep in recent temporal lobe epilepsy before and after treatment with carbamazepine. 1987;143(5):462-7.
- Touchon J, Baldy- Moulinier M, Billiard M, et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73-81.
- Touchon J, Baldy- Moulinier M, Billiard M, et al. Sleep stability in temporal lobe epilepsy. In Wolf P, Dam M, Janz D, Dreyfuss FE, eds. *Advances in epileptology*. New York:Raven Press;1987. p.709-11.
- Urrestarazu E, Palma JA, Iriarte J. El sueño y sus trastornos. *Manual de Neurofisiología Clínica*. Iriarte J, Artieda J. Ed. Medica Panamericana 2013. . 345-356
- Valdizán JR. Trastornos generalizados del desarrollo y sueño. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S135-S138.
- Valdizán Usón. El sueño en el niño. Aparicio JM, Artigas J, Campistol j et al. *Neurología Pediátrica*. Ed. Ergón S.A. 2000Ed. Ergón S.A. 2000. Pag: 467-75.
- Valencia M, Artieda J, Bolam JP, et al. Dynamic interaction of spindles and gamma activity during cortical slow oscillations and its modulation by subcortical afferents. *PLoS One* 2013 Jul 2;8(7):e67540.
- Van Golde E. , Gutter T, De Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Medicine Reviews* 15 (2011) 357-368.
- Vela- Bueno A. Parasomnias.*Rev Neurol* 1998; 26:465-9.
- Velasco M, Velasco F, Gardea G, et al. Polygraphic characterization of the sleep-epilepsy patterns in a hydranencephalic child with severe generalized seizures of the Lennox-Gastaut syndrome. *Arch Med Res* 1997 Summer;28(2):297-302.
- Velasco-Ramírez S, Rosales-Rivera L, Ramírez-Anguiano A. et al. Citocinas y sistema nervioso: relación con crisis convulsivas y epilepsia. *Rev Neurol* 2013; 57 (4): 171-177 171
- Vendrame M, Yang B, Jackson S et al. Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013; 9(2):141-146.
- Vergara JM, Brualla J, Serrano ., et al. Calidad subjetiva de sueño y análisis espectral del electroencefalograma de sueño nocturno. *Rev. Neurol.* 1999, 28(8): 765-767.
- Vergara JM, Serrano M, Brualla J, et al. La edad como fuente de variación en algunos parámetros de “sueño delta”. *Rev. Neurol.* 1997, 25 (148): 1889-1882.
- Vertes RP. Brainstem control of the events of REM sleep. *Progress in Neurobiology* 1984; 22:241-88.
- Villanueva- Gómez F. Epilepsia y sueño a través de la evidencia del registro videoelectroencefalográfico. *Rev Neurol* 2002;35 (Supl 1):S47-51.
- Viteri C, Iriarte J, Schlumberger E, Manrique M. Tratamiento quirúrgico de las epilepsias: criterios de selección de pacientes y resultados. *Rev Neurol* 2000; 30(Supl 1):S 141-S153.

- Viteri C. Epilepsia y sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 1): 107-112.
- Vitiello MV, . Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin* 1 (2006) 171–176
- Voderholzer U, Al- Shajlawi A, Weske G, et al. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 2003;17(3):162-72.
- von Economo C. *Die encephalitis lethargica*. Wien: Deuticke, 1918.
- Walter AS. The International Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10:634-52.
- Walton T et al. Treatment of nocturnal leg cramps and restless leg syndrome. *Clin Pharm* 1991; 10(6): 427-8.
- Weber MV: Topiramate for obstructive sleep apnea and snoring (letter). *Am J Psychiatry* 2002; 159(5): 872-3.
- Weske G, Voderholzer U, Riemann D, et al. Sleep disorders. Differential diagnosis and therapy in general practice. *MMW Fortschr Med* 2001 May 28;143 Suppl 2:5-8, 10, 12.
- Wolf P, Roder -Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1983;24(6):725-33.
- Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, and Bazil CW. Sleep Disturbances Reported by Refractory Partial-onset Epilepsy Patients Receiving Polytherapy. *Epilepsia*, 47(7):1176–1183, 2006.
- Yang JD, Elphick M, Sharpley AL, et al. Effects of Carbamazepine on Sleep in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry* 1989;26:324-328.
- Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters- a prospective study. *Sleep Med* 2013 Apr;14(4):333-8.
- Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy – A clinical and polysomnography study. *Seizure* 21 (2012) 487-490.
- Zarranz JJ. *Enfermedad del sueño y mantenimiento de la vigilia*. Neurología. Ed. Ediciones Harcourt, S.A. Segunda edición. 2000. Pag:795-819.
- Zarranz JJ. Reinoso - Suárez F. The pontine tegmentum and sleep - wakefulness states. *Proc XXV Int Cong Physio Sci* 1971; 8:618.
- Zhou JY, Tang XD, Huang LL, et al. The acute effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime sleepiness in patients with partial epilepsy. *J Clin Neurosci* 2012 Jul; 19(7):956-60.
- Zucconi M and Bruni O. Sleep disorders in children with neurologic diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2001 Dec;8(4):258-75.