

Epilepsia y Trastornos del Sueño: una relación clínicamente relevante

Teresita Ramos Franco¹, Evelyn Benavides Simon²

ABSTRACT

Sleep disorders are common in people with epilepsy; their nature is diverse, and they have a complex etiology (1). Current evidence suggests that circadian cycles can modulate epileptic phenomena, and, in turn, the occurrence of seizures has a profound impact on the organization of both macro and microarchitecture of sleep (2).

On the other hand, several studies have shown that sleep disorders are common in the general population and can cause a considerable deterioration of functioning and quality of life in people without chronic diseases. In patients with epilepsy, the consequences are potentially more severe than among those without epilepsy (3)(4). The objective of this review is to describe some fundamental aspects of the association between sleep and epilepsy.

Keywords: Sleep, epilepsy, antiepileptic drugs, REM sleep, NREM, epileptic syndromes.

RESUMEN

Los trastornos del sueño son comunes en las personas con epilepsia; su naturaleza es diversa, y su etiología, compleja (1). La evidencia actual sugiere que los ciclos circadianos pueden modular los fenómenos epilépticos y, a su vez, la ocurrencia de crisis tiene un impacto

profundo en la organización tanto de la macro como de la microarquitectura del sueño (2).

Por otro lado, varios estudios han demostrado que los trastornos del sueño son comunes en la población general y pueden provocar un deterioro considerable del funcionamiento diurno y calidad de vida, incluso en personas sin enfermedades crónicas. En los pacientes con epilepsia, las consecuencias son potencialmente más severas que entre aquellos sin epilepsia (3)(4). El objetivo de esta revisión es describir algunos aspectos fundamentales de esta asociación compleja entre la epilepsia y los trastornos del sueño.

Palabras clave: Sueño, epilepsia, fármacos antiepilépticos, sueño REM, NREM, síndromes epilépticos.

INTRODUCCIÓN

La descripción de la relación entre el sueño y la epilepsia ha sido objeto de interés desde épocas remotas. Existe evidencia de que hace ya más de 2000 años fue mencionada por Aristóteles en su tratado sobre el sueño y la vigilia, y también sugerida por Hipócrates en uno de sus aforismos (5).

En 1885, Gower publica su libro titulado “La epilepsia y otras enfermedades crónicas convulsivas”; en él, describe sus observaciones clínicas en 840 pacientes, de los cuales 21% presentan crisis solamente durante la noche. Identifica dos periodos de susceptibilidad: al inicio y final del ciclo del sueño (6).

La introducción del estudio electroencefalo-

1. Residente de Neurología Universidad de los Andes.

2. Neuróloga, Clínica Universidad de los Andes, Clínica Dávila.

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 06-05-2018. Aceptado: 06-07-2018.

gráfico, a mediados del siglo XX, marcó un hito en el conocimiento de la epilepsia y además permitió medir de forma fiable la actividad eléctrica cerebral durante sueño (7). Es así como Janz describió por primera vez la que llamó "epilepsia del despertar". En 1969, este autor revisó cinco artículos sobre la cronobiología de las crisis generalizadas tónico-clónicas. Entre 2.825 pacientes, 44% tenían crisis durante el sueño, 33% las tenían al despertar, y en el 23% restante se distribuían al azar. Entre las que ocurrían durante el sueño, las más frecuentes eran las del lóbulo temporal, de las que el 60% presentaba asociación con lesiones estructurales. Entre aquellas que ocurrían al despertar, el 12,5 % tenía carácter familiar (8).

La investigación de la interacción entre el sueño y la epilepsia se reanudó en las últimas décadas. Los estudios clínicos confirmaron que las crisis relacionadas con el sueño tienen un patrón ultradiano diferenciado (al inicio y final del sueño), mientras que las crisis en la epilepsia diurna ocurren preferentemente al despertar o a media tarde (8). Mucho se ha aprendido sobre esta relación, en base a modelos animales; no obstante, pocos estudios se han centrado en los mecanismos fisiológicos subyacentes a dicha asociación (9).

En la actualidad, varios ensayos epidemiológicos han demostrado la alta prevalencia de los trastornos del sueño en las personas con epilepsia, influenciando no sólo la evolución y el tratamiento de la enfermedad, sino que también ejerciendo un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes epilépticos (3)(4).

A través de esta revisión, describiremos algunos aspectos fundamentales de esta compleja asociación.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN LA EPILEPSIA

La arquitectura del sueño en los pacientes con epilepsia es intrínsecamente inestable. Esta

inestabilidad promueve los fenómenos epilépticos; a su vez, éstos fragmentan el sueño, facilitando la aparición de crisis.

Dentro de las anormalidades en el ciclo del sueño, se encuentran incluidas: la labilidad y disrupciones del sueño REM, el aumento de despertares después del inicio del sueño, la prolongación del inicio del sueño y del sueño REM, y el aumento del número de despertares y ciclos de sueño. Estas alteraciones son observables aún en ausencia de crisis, siendo pesquiasadas con mayor frecuencia en las epilepsias generalizadas y en las epilepsias del lóbulo temporal (en las cuales, además, se observa una disminución de la eficiencia de la etapa 3 del sueño NREM) (11).

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL SUEÑO EN LA EPILEPSIA

Los trastornos primarios del sueño son dos a tres veces más comunes en adultos y niños con epilepsia en comparación con la población general de la misma edad, especialmente en aquellos casos de epilepsias refractarias y en los pacientes con otras enfermedades neurológicas concomitantes (4).

Según un estudio prospectivo realizado en 100 pacientes con epilepsia en comparación con 90 controles sanos, los trastornos de sueño más frecuentes fueron (4)(12):

- Hipersomnia: 52% vs 38%
- Insomnio de mantención: 34% vs 28%
- Síndrome de piernas inquietas: 19% vs 14%
- Apnea obstructiva del sueño: 9% vs 3%

Hipersomnia

Es común en los pacientes con epilepsias refractarias, y con frecuencia se atribuye a la toxicidad de los fármacos antiepilépticos; sin embargo, a menudo se debe a un trastorno primario del sueño subyacente (3)(13).

En un estudio en el que se compararon las que-

jas asociadas al sueño y la presencia de trastornos de éste (mediante un cuestionario estándar, compuesto por 132 preguntas) en 208 pacientes y 212 controles, se observó que las quejas asociadas a hipersomnia diurna fueron mayores en los pacientes con epilepsia en comparación con los controles sanos (13).

Insomnio

El insomnio puede afectar significativamente a los pacientes con epilepsia. Muchos pacientes epilépticos tienen dificultad para iniciar y mantener el sueño (5).

Los despertares se relacionan con la epilepsia subyacente, efecto de la medicación, uso de otras sustancias como cafeína, alcohol o hierbas, y miedos asociados al sueño. Algunos pacientes desarrollan conductas desadaptativas, como dormir con el televisor o la luz encendida, dormir en la sala de estar, usar el computador y dispositivos electrónicos o comer antes de acostarse (5).

Síndrome de piernas inquietas

La prevalencia del síndrome de piernas inquietas es similar entre los pacientes con epilepsia y la población sana (5).

La presencia de un síndrome de piernas inquietas se asocia a peor calidad de vida según la escala de Epworth. Dicha escala considera otros factores, como el número y el tipo de medicamentos antiepilépticos, la frecuencia de las crisis, el síndrome epiléptico, o la presencia de crisis relacionadas con el sueño (5).

Apnea obstructiva del sueño

Las quejas subjetivas en relación con las alteraciones respiratorias durante el sueño, como los ronquidos y la disnea nocturna, son más frecuentes en los pacientes con epilepsia. El pertenecer a la población de adultos mayores, tomar dos o más fármacos antiepilépticos, pre-

sentar crisis frecuentes en los últimos dos años, o cursar con epilepsias de larga duración (más de 10 años), constituyen factores de riesgo para la presencia de estos síntomas (3).

Existe evidencia de que la terapia con presión positiva (CPAP) puede mejorar el control de las crisis en las personas con epilepsia que presentan apnea del sueño. En un estudio retrospectivo de datos clínicos y polisomnográficos de adultos con epilepsia, evaluados en la Clínica Cleveland entre 1997 y 2010, se observó que los adultos con epilepsia y apnea obstructiva del sueño tuvieron una mejoría en sus crisis en varias de las medidas analizadas. Las áreas de mejores resultados incluyeron la tasa de respuesta a los fármacos antiepilépticos y el porcentaje de reducción de crisis ($\geq 50\%$ de reducción total de crisis), en comparación con pacientes similares con apnea obstructiva del sueño no tratada (14).

Parasomnias

Las parasomnias tienen especial importancia en el diagnóstico diferencial de las crisis que ocurren durante el sueño. Estas están relacionadas con el sueño REM y NREM, y son difíciles de diferenciar desde el punto de vista clínico.

Es necesario realizar una historia minuciosa, que permita llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuado. Dentro de los datos a investigar, hay que tener en cuenta la duración y la frecuencia de los eventos, las características del comportamiento durante los eventos, la presencia o ausencia de recuerdo del evento, el recuerdo de la actividad onírica, y los detalles observados (como, por ejemplo, ojos abiertos o cerrados). Otros datos útiles para dirigir la evaluación son la edad de inicio y los antecedentes familiares (3).

PRIVACIÓN DE SUEÑO Y EPILEPSIA

La privación del sueño es clínicamente relevan-

te en las epilepsias desde dos puntos de vista. Por un lado, su tratamiento ayuda al control de algunos síndromes epilépticos. Por otro lado, la privación de sueño puede favorecer el hallazgo de alteraciones electroencefalográficas, con la consecuente ayuda a su diagnóstico (7).

Existe controversia respecto de si la activación del electroencefalograma por privación de sueño es debida a la privación de sueño en sí misma, o a la somnolencia observada durante el examen. Existe evidencia independiente para las dos posturas.

Algunos estudios han propuesto que la privación total del sueño no ofrece una activación mayor que el sueño por sí solo; otros afirman que la privación total del sueño activa las descargas epileptiformes interictales, independientemente de la inducción de sueño (15).

ETAPAS DEL SUEÑO Y PROPAGACION DE LAS CRISIS

Las distintas etapas del sueño tienen un papel en la propagación de las crisis epilépticas. Se sabe que el sueño NREM actúa como facilitador, mientras que el sueño REM desempeña un papel inhibitorio en los fenómenos epileptiformes.

La activación de las descargas epileptiformes interictales durante el sueño NREM representan un estado de sincronización del EEG, con relativa preservación del tono muscular anti-gravitatorio. Las oscilaciones sincrónicas de las neuronas corticales que generan los husos del sueño, los complejos K y las ondas lentas tónicas de fondo durante el sueño NREM, promueven la propagación de las crisis en esta parte del sueño.

En contraste, el sueño REM se caracteriza por la desincronización del EEG y pérdida del tono muscular. La desincronización del EEG impide la propagación de las crisis durante el sueño REM, lo mismo que en la vigilia, y la ausencia

de tono muscular bloquea la expresión clínica de las crisis (8).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS ASOCIADOS CON EL SUEÑO

En la actualidad se admite que varios síndromes epilépticos se caracterizan por crisis que ocurren de forma predominante o exclusiva durante el sueño o al despertar, pudiendo clasificarse de la siguiente manera:

- a) *Epilepsias que ocurren durante el sueño*
 - Epilepsias focales autolimitadas de la infancia con espigas centrotemporales
 - Epilepsia del lóbulo frontal
 - Epilepsia del área sensoriomotora suplementaria
 - Epilepsia del lóbulo frontal autosómica dominante
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Epilepsia con espigas y ondas continuas durante el sueño
- b) *Epilepsias que ocurren durante el despertar*
 - Epilepsia mioclónica juvenil
 - Epilepsia ausencia
 - Epilepsias con crisis de gran mal al despertar (8)(16).

Epilepsia del lóbulo frontal

Las epilepsias del lóbulo frontal autosómicas dominantes ocurren casi por completo durante el sueño. Se pueden distinguir tres tipos de crisis, dentro de los cuales se encuentran: a) el despertar paroxístico asociado a recurrencia breve y repentina de comportamiento motor, b) despertares paroxísticos nocturnos asociados con complejos distónicos o posturas discinéticas, y c) vagabundeos nocturnos episódicos asociados a agitación y comportamientos este-reotipados (5).

Las crisis en la epilepsia del lóbulo frontal ocurren frecuentemente durante la noche, con duración aproximada de 30 segundos a 2 minutos. Normalmente, los EEG diurnos son normales en estos pacientes (5).

Epilepsias focales autolimitadas de la infancia

La epilepsia infantil autolimitada con espigas centrotemporales (BECTS), también denominada epilepsia rolándica, constituye un síndrome epiléptico específicamente pediátrico, que afecta de preferencia a varones en edad escolar. Su secuencia semiológica es bastante característica, y es imprescindible documentar paroxismos centrotemporales para su diagnóstico (17).

Entre el 70% al 80% de las convulsiones en el BECTS ocurren exclusivamente durante el sueño, exhibiendo un patrón característico de puntas centrotemporales de gran amplitud con un dipolo transversal, el que también es más común en sueño (5).

La epilepsia focal autolimitada con espigas occipitales, también conocida como Síndrome de Panayiotopoulos, se caracteriza por crisis epilépticas con síntomas autonómicos (sobre todo vómitos y crisis focales motoras) que ocurren generalmente durante el sueño, con edad de comienzo alrededor de los cuatro años. El examen neurológico es normal, mientras que el EEG muestra paroxismos punta-onda de localización preferentemente occipital. Las neuroimágenes son normales (18).

Epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil es la epilepsia generalizada más común, y se observa principalmente en adolescentes y adultos. Se caracteriza por la presencia de mioclonías, y con frecuencia asocia crisis tónico-clónicas generalizadas. Las convulsiones ocurren preferentemente después del despertar, y son muy sensibles a la privación de sueño, el consumo de alcohol o la fotoestimulación. La actividad interictal consiste en ráfagas cortas de poliespigas y complejos poliespiga-onda, los que pueden ser gatillados por despertares espontáneos o inducidos (15). Además, se ha

demostrado una asociación entre la mala calidad del sueño y una arquitectura alterada en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, independientemente del estado del tratamiento. La proporción de sueño REM está significativamente disminuida en estos pacientes. Las descargas epileptiformes son frecuentes en el sueño NREM, y las descargas epileptiformes interictales son mayores en los pacientes sin tratamiento farmacológico previo (19).

Encefalopatía con estado epiléptico durante el sueño

La encefalopatía con estado epiléptico durante el sueño es un síndrome autolimitado, que se presenta entre los 4 y 5 años. Se caracteriza por crisis heterogéneas, principalmente focales motoras o unilaterales durante el sueño, y crisis de ausencia mientras se está despierto. El patrón de EEG típico muestra paroxismos continuos y difusos, que ocupan al menos el 85% del sueño de onda lenta.

Existe una regresión neuropsicológica variable, con compromiso del lenguaje (como en la afasia adquirida o Síndrome de Landau-Kleffner), alteración del comportamiento (estados psicóticos) y alteración motora (en forma de ataxia, dispraxia, distonía o déficit unilateral). A pesar del resultado favorable a largo plazo de la epilepsia y el estado epiléptico durante el sueño, el pronóstico es variable, debido a la persistencia de déficits neuropsicológicos y/o motores graves en aproximadamente la mitad de los pacientes (20).

EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Los primeros estudios sobre los fármacos antiepilepticos y su influencia en el sueño mostraron que estos tendían a estabilizar el patrón de sueño; este fenómeno fue explicado por la reducción del número de crisis. Estudios más recientes han mostrado las características de los fármacos anticonvulsivantes y su relación

con el sueño, describiéndose sus efectos tanto benéficos como perjudiciales (1).

Benzodiazepinas y Barbitúricos

Ambos tipos de medicamentos pueden reducir la latencia del sueño y también disminuyen la cantidad de sueño REM (1).

Con el uso de fenobarbital, los pacientes tienden a quedarse dormidos más rápidamente y tienen menos movimientos y despertares, lo cual podría ser beneficioso, especialmente para los pacientes con epilepsia generalizada. También se ha observado que la proporción de sueño NREM aumenta y la de sueño REM disminuye (20).

Fenitoína

Disminuye la eficiencia del sueño, aumenta el sueño ligero y disminuye el sueño REM (1).

Carbamazepina

Reduce el sueño REM, la latencia del sueño y los despertares, y aumenta el sueño de onda lenta, al utilizarse en dosis que oscilan entre 400 y 700 mg (5).

Valproato

Puede aumentar el número de microdespertares durante el sueño (21).

Lamotrigina

En los pacientes que usan lamotrigina como terapia adyuvante, ésta tiende a aumentar las etapas del sueño REM y disminuir el sueño de onda lenta. No obstante, en los pacientes con diagnóstico reciente tratados con lamotrigina, no se ha demostrado alteración en los patrones polisomnográficos (5)(21).

También se ha demostrado que algunos fármacos, como el topiramato, la vigabatrina, la

zonisamida, la lacosamida y el levetiracetam, no producen importantes cambios en la arquitectura del sueño. Esto se mantiene durante el día, al realizarse los test de latencias múltiples del sueño (5)(1).

CONCLUSIONES

Los trastornos del sueño y la epilepsia están relacionados de múltiples formas. La evidencia actual apunta a que ésta es una relación recíproca, observándose una mayor presencia de trastornos primarios del sueño en los pacientes con epilepsia; y a su vez, múltiples manifestaciones de los fenómenos epilépticos que pueden afectar la macro y microarquitectura del sueño.

El abordaje adecuado de estos trastornos, al igual que el uso de fármacos antiepilépticos de acuerdo con el perfil de cada uno de ellos, puede tener un impacto favorable en la calidad de vida y en la evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 39-45.
2. Qigg M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy. *Epilepsy Research* 2000; 42: 43-55.
3. Khatami R, Zutter D, Siegel A, et al. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients. A prospective study. *Seizure* 2006; 15: 299-306.
4. Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Primary Sleep Disorders in People with Epilepsy Clinical Questions and Answers. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2015; 24: 145-176.
5. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin* 2016; 1:25-38.
6. Gowers W. Epilepsy and other chronic convulsive diseases. London. William Wood; 1885.
7. Benetó Pascual A, Santa Cruz A, Soler Algarra S, et al. La relación sueño-epilepsia.

- Vigilia-Sueño* 2007; 19(1):15-24.
8. Viteri C. Epilepsia y sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 1): 107-112.
 9. Matos G, Andersen ML, do Valle AC, et al. The relationship between sleep and epilepsy: Evidence from clinical trials and animal models. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 295: 1-7.
 10. 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 Suppl 2: S54-9.
 11. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and Epilepsy. *Seminars in Neurology* 2009; 29 (4): 419-428.
 12. St. Louis EK. Sleep and Epilepsy: Strange Bedfellows No More. *Minerva Pneumol* 2011; 50(3): 159-176.
 13. Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI, Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Research* 2015; 115: 119-125.
 14. Pornsriniyom D, Kima H, Bena J, et al. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy & Behavior* 2014; 37: 270-275.
 15. Díaz-Negrillo A. Influence of Sleep and Sleep Deprivation on Ictal and Interictal Epileptiform Activity. *Epilepsy Res Treat*; 2013.
 16. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 4-20.
 17. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F, et al. Rolandic epilepsy: epidemiological and clinical characteristics and outcome. *An Pediatr* 2008; 68:466-73.
 18. Aragüez N, Devilat M. Síndrome de Panayiotopoulos: una revisión de la literatura. *Rev Chil Epilepsia* 2002; 1: 50-53.
 19. Roshan S, Puri V, Chaudhry N, et al. Sleep abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a sleep questionnaire and polysomnography-based study. *Seizure* 50;194-201.
 20. Wolf P, Röder-Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25(4):467-75.
 21. Bonanni E, Massetani R, Gneri C, et al. Sleep pattern and daytime sleepiness in epileptic patients receiving pharmacological treatment. *Epilepsia* 1996; 36(Suppl 3) [abstract:1.128].