

Sueño y Epilepsia

Epilepsy and Sleep

Tomás Mesa Latorre

Profesor Asociado. Escuela de Medicina. División de Neurociencias y Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

Se sabe desde la antigüedad, que el sueño influye en la epilepsia y que inversamente la epilepsia modifica el sueño. Lo primero, se atribuyó a “un menor control sobre la mente durante el sueño, lo que facilitaba la acción de las influencias divinas y sobrenaturales que eran las causantes de esta enfermedad” (“mal sagrado”). Ya Aristóteles decía que había una relación entre sueño y crisis de epilepsia. Así como el conocimiento general de pacientes y familiares sobre los efectos del sueño sobre la epilepsia, porque es sabido que el privarse de sueño o dormir menos, incide al mal control de las crisis epilépticas. Las relaciones entre ambas condiciones son variadas, incluyendo la oscilación circadiana de algunas epilepsias como algunos de ellos restringido solo al sueño, el impacto de la privación de sueño en las epilepsias, la comorbilidad como las apneas del sueño, piernas inquietas, el efecto de los fármacos anti-epilépticos, fragmentación del sueño por crisis en la noche... etc. (1)(2).

El conocimiento actual de la interrelación sueño-epilepsia sigue estando en pleno estudio, pudiendo afirmar que esta relación tiene un impacto no sólo diagnóstico, sino también clínico e incluso terapéutico y que debería considerarse con más atención. Tradicionalmente, el énfasis se ha puesto en la constatación del estado (vigilia o sueño) en que se producen las anomalías epilépticas, pero comienza a haber interés por

estudiar la interacción entre ambos procesos en los dos sentidos: la influencia del sueño en las crisis, su micro arquitectura y en las descargas intercríticas, y por otro lado, el impacto de las crisis y los fármacos antiepilépticos en el sueño

HISTORIA

Antes del Electroencefalograma (EEG), la atención de los investigadores se centraba en la relación entre: las crisis, la hora del día y el sueño. Feré en 1890, estudió la hora de aparición de las crisis durante tres meses, en pacientes epilépticos internados. La mayoría de las crisis (65%), ocurrieron entre las 20:00 hrs y las 08:00 hrs. Gowers en 1885, en 850 pacientes internados, apreció que 21% eran crisis epilépticas nocturnas, 42% diurnas y 37% crisis indistintamente de día o noche. Langdon-Down y Brain en 1929, describen durante 6 meses, la hora de presentación de crisis en 66 pacientes: 24% nocturnas, 43% diurnas y 33% al azar (3).

La aparición del electroencefalógrafo a mediados del siglo xx revolucionó el conocimiento de la epilepsia y a su vez permitió también estudiar y medir de forma muy fiable el sueño. Gibbs y Gibbs en 1947, observaron el incremento de anomalías epileptiformes intercríticas durante el sueño y postularon la exigencia técnica de la práctica rutinaria de registros de sueño diurno en la evaluación de todos los pacientes con epilepsia (4). Gloor y col, en 1958, comprobaron que el sueño No-REM,

activa las descargas epileptiformes interictales (DEI) de las epilepsias parciales. Janz en 1969, pudo dividir las epilepsias en tres grupos, según el horario de presentación: del sueño, del despertar y sin patrón horario. Niedermeyer y Rocca en 1972, vieron que el 30% de los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, tenían DEI sólo durante el sueño.

BASES FISIOPATOLÓGICAS

En la fisiopatología de las epilepsias, está la hiperexcitabilidad e hipersincronización de grupos neuronales, siendo la base de las descargas inter-ictales y las crisis epilépticas. La sincronización neuronal es un componente fundamental de los cambios fisiológicos observados en el sueño. Los estudios de EEG, establecen que las descargas epilépticas inter-ictales, son más numerosas durante el sueño, en relación a la vigilia, en algunos casos con gran incremento, como son las epilepsias focales benignas de la infancia, siendo en oportunidades solo nocturnas (5)(6). Actualmente hay estudios sobre la microestructura del sueño, como es el patrón cíclico alternante del sueño CAP, componente electrofisiológico normal del sueño No-REM, caracterizado por oscilaciones secuenciales de actividad EEG, que marcan las fluctuaciones del sueño próximas al despertar. En varias patologías, está alterado, predisponiendo a un sueño de mala calidad, repercutiendo en las patologías asociadas (7).

EFFECTO DEL SUEÑO SOBRE LAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES INTER-ICTALES (DEI)

Gibbs, Gloor y Niedermeyer, comprobaron la relación entre sueño y DEI, como se describió anteriormente. En las epilepsias idiopáticas generalizadas, el sueño aumenta las DEI presentes en vigilia. El aumento de las DEI en las crisis generalizadas tónico-clónicas, ocurre en las fases de sueño No-REM. La frecuencia de puntas aumenta al iniciar sueño, crecen durante sueño lento y decae en REM. La frecuencia aumenta bruscamente después de despertar.

El efecto del sueño sobre la punta-onda a 3 Hertz, es diferente. En sueño No-REM, se muestra más irregular, mezclada con polipuntas y ocurre en trenes semi-periódicos, en cambio durante el sueño REM se parece a la vigilia (3).

EFFECTO DEL SUEÑO SOBRE LAS CRISIS EPILEPTICAS

Síndromes epilépticos relacionados con el sueño

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

EPILEPSIAS PARCIALES IDIOPÁTICAS

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

El electroencefalograma de vigilia es normal a menudo y hay que recurrir a estudios durante el sueño, que muestran abundantes anomalías paroxísticas intercríticas en forma de puntas bifásicas seguidas de ondas lentas localizadas uni o bilateralmente en la región temporal media y central durante las fases I y II NREM. En fases III y IV NREM, esta actividad de puntas tiende a ser multifocal, e incluso a generalizarse

y en algunos casos, puede confundirse con trazados de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.

La arquitectura del sueño es normal, antes y después del tratamiento, incluso en los casos de crisis durante el sueño y no se observan cambios relevantes en la eficiencia del sueño ni en la distribución porcentual de las distintas fases del sueño dentro del tiempo total de éste.

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

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

La **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante** se expresa por una variedad de manifestaciones clínicas que oscilan desde despertares bruscos, acompañados de movimientos distónicos o discinéticos, hasta conductas motrices complejas. Las crisis son breves y suelen ocurrir en la fase II del sueño NREM. La epilepsia frontal autosómica dominante es solo nocturna, en la cual un 20-30% de los casos puede encontrarse mutación de genes que codifican receptores nicotínicos (1). La arquitectura del sueño es normal. En algunos casos se ha descrito anomalías en el “patrón cíclico alternante” o CAP (1)(4).

EPILEPSIAS PARCIALES SINTOMÁTICAS Y CRIPTOGÉNICAS ESPORÁDICAS

Algunas de las formas de **epilepsia del lóbulo frontal sintomáticas y criptogénicas**

esporádicas son puramente nocturnas. Autores han observado en las epilepsias frontales nocturnas tres variedades de crisis: a) Crisis hipermotoras o de despertar paroxístico (9%), b) Distonía paroxística nocturna o crisis del área motora suplementaria (51%) y c) Vagabundeo nocturno, que corresponde a automatismos ambulatorios (40%). Esto últimos se caracterizan por deambulación y conductas bizarras paroxísticas durante el sueño, que pueden mal interpretarse como sonambulismo. También podría presentarse en las epilepsias del lóbulo temporal. Sin embargo, la mayoría de las formas de esta epilepsia tiene crisis diurnas y nocturnas. En una serie de pacientes con crisis refractarias al tratamiento, el 61% de las crisis se registró durante el sueño NREM, casi exclusivamente en fase II; el 6,5% ocurrió al despertar y un 32,5%, en vigilia, y no se observó un impacto negativo en la organización del sueño.

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

EPILEPSIAS INDETERMINADAS (PARCIALES/GENERALIZADAS)

Los 2 síndromes más representativos son la afasia epiléptica adquirida o síndrome de **Landau-Kleffner** y la **Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento** (ESES). En estos síndromes la activación durante el sueño NREM es tan intensa que la actividad eléctrica propia de este sueño llega a sustituirse en su casi totalidad por actividad epileptiforme en forma de punta-onda continua bilateral. Se ha referido este incremento de actividad paroxística en ambos síndromes.

La punta-onda continua durante el sueño lento se ha observado en distintos síndromes epilépticos infantiles: síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia de ausencias, epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales y en cuadros con altera-

ciones cognitivas sin epilepsia. El criterio para etiquetar este patrón bioeléctrico es que la actividad de punta-onda ocupe un mínimo del 85% del tiempo total de sueño NREM.

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

Síndromes epilépticos relacionados con el despertar

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

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

La actividad intercrítica consiste en breves descargas de polipuntas y complejos polipunta-onda tras despertares espontáneos o provocados. En general, la arquitectura del sueño está afectada, con disminución de la calidad del sueño y fragmentación de éste. La **epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas** guarda muchas similitudes con el síndrome anterior en cuanto a la edad de inicio, los factores precipitantes de las crisis y su horario de presentación. El 90% de las crisis ocurre en las 2 h siguientes al despertar, sea cual sea la hora del día.

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

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

La privación del sueño facilita la aparición de las crisis. Éstas ocurren fundamentalmente durante la vigilia, pero cuando ocurren durante el sueño van precedidas de un despertar, bien completo o bien sólo bioeléctrico y tienen mayor tendencia a generalizarse que las diurnas. Estas crisis afectan negativamente al sueño en mayor medida que las frontales, que tienden a generalizarse menos (4).

Impacto de la “privación” de sueño en la epilepsia

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

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

parcial (4).

Respecto del papel en la evaluación diagnóstica, la técnica de la privación de sueño se usa con gran profusión en los laboratorios de EEG. Parece haber un mayor consenso en cuanto al efecto activador de anomalías intercríticas, aunque no se conoce el mecanismo por el que ocurre y se especula con el papel que puede desempeñar el hecho en sí de dormirse durante el registro. Un trabajo reciente estima que hasta un 52% de los pacientes sin hallazgos en EEG de rutina muestra anomalías en el sueño NREM en los registros EEG privados de sueño. En una serie propia de 43 pacientes con sospecha clínica fundada y EEG de rutina normales, un 37% de los pacientes mostró actividad epileptiforme en sus EEG tras privación parcial de sueño, concretamente un 18,5% en estado de sueño NREM, un 7,4% en estado de vigilia y un 11,1% indistintamente en estado de sueño NREM y de vigilia, lo que orienta también hacia el papel activador de la propia privación, independientemente del sueño (1)(4).

Influencia de las crisis en la organización del sueño

Los pacientes con crisis nocturnas sufrirían un impacto negativo en la arquitectura de su sueño como consecuencia de ellas, pero hay datos que avalan la idea de que también las crisis diurnas tienen un impacto negativo en la organización del sueño nocturno.

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

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

En relación con el equilibrio y la distribución porcentual de las fases, se han reseñado datos que expresan una disminución de la cantidad de sueño, con aumento de la latencia de inicio y del número de despertares, una inestabilidad con incremento del número de cambios de fase y un predominio de fases de sueño superficial. Un fenómeno muy relevante es la reducción del sueño REM de hasta un 50% en pacientes con epilepsias primarias generalizadas y de hasta un 41% en pacientes con epilepsias con crisis parciales secundariamente generalizadas. Estas alteraciones son muy acusadas en casos de encefalopatías severas, como el síndrome de West o el Lennox-Gastaut, donde a veces es difícil evaluar las características bioeléctricas propias del sueño.

Respecto de las crisis parciales, no se encuentra diferencias en los porcentajes de las fases entre epilepsias del lóbulo frontal y del temporal, aunque en estas últimas hay un incremento de la vigilia intra sueño. En cuanto al sueño REM, en las epilepsias del lóbulo temporal se ha descrito una reducción importante de éste, que es más intensa en las noches que se producen crisis: la cantidad del sueño REM desciende hasta un 12% y un 7%, respectivamente. Se ha observado una reducción del sueño REM durante varias noches tras un episodio de estatus parcial en un paciente (8).

Dada la implicación del sueño REM en los procesos de aprendizaje y memoria, su reducción puede desempeñar un papel importante en las dificultades cognitivas que pueden presentar los pacientes con epilepsia. Asimismo, su reducción puede influir también en la alteración de los ritmos circadianos de la temperatura, la melatonina y el sueño. En este sentido, se ha descrito una disminución de la secreción de melatonina en pacientes con epilepsia y sueño deficiente y se ha observado que la administración de 5 mg de melatonina 1 h antes de acostarse ha mejorado la calidad del sueño y el control de las crisis, lo que se ha corroborado por otros trabajos (9).

Efecto de los Fármacos anti-epilépticos en el sueño

Es difícil evaluar el impacto de los fármacos anti-epilépticos en el sueño debido a la influencia simultánea de las crisis y del propio síndrome epiléptico, e incluso si el efecto es positivo, queda la duda de si esta acción está mediada por la supresión de las crisis y el consiguiente efecto negativo de éstas en el sueño. Es difícil obviar este inconveniente y para ello las posibilidades oscilan desde registros en sujetos normales por cortos períodos hasta el registro en pacientes con monoterapia anticonvulsiva en el contexto de otras afecciones no epilépticas.

Respecto de los fármacos clásicos, que en general actúan sobre los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje, hay constancia de que los barbitúricos, las benzodiazepinas y la fenitoína favorecen el inicio y el mantenimiento del sueño, pero a costa de incrementar el sueño NREM en sus fases I y II. Por el contrario, la etosuximida fragmenta el sueño y aumenta el número de despertares, a la vez que incrementa el sueño en fase I NREM y el sueño REM, reduciendo las fases III y IV NREM. La carbamazepina y el valproato tendrían poca influencia y estabilizarían el sueño, pero con la duda de la acción mediadora del control de las crisis. En un estudio realizado con pruebas de mantenimiento de la vigilancia, se documentó la presencia de

somnolencia con los fármacos carbamazepina, fenitoína, valproato y fenobarbital. Se ha descrito también una reducción del sueño REM por la acción de los fármacos fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, aunque este último fármaco amortigua este efecto en el sueño REM con el uso crónico.

Hay mucha menos información sobre los nuevos fármacos antiepilépticos. Se ha publicado un incremento de sueño REM con lamotrigina, que no se ha confirmado en otro trabajo en el que se añadía lamotrigina a un tratamiento previo con carbamazepina o fenitoína, y se ha observado además un incremento de fase II NREM y reducción de las fases III-IV NREM. Respecto de la gabapentina y la tiagabina, se ha referido un incremento de sueño NREM profundo (4).

Comorbilidad Epilepsia/Trastornos del Sueño

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

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

- Existencia ignorada de crisis nocturnas, que pueden reducir la cantidad de sueño REM y NREM profundo e incrementar el sueño superficial, produciendo una menor eficiencia del sueño y, consecuentemente, un impacto negativo en el grado de alerta diurna.
- Incremento de las dosis de los fármacos anticonvulsivos; en este punto, la presencia de somnolencia diurna es más frecuente en casos de politerapia que en los de monoterapia.
- Presencia de abundante actividad paroxística intercrítica durante el sueño que puede fragmentarlo, sobre todo si las descargas se acompañan de alertamiento (*arousal*). Este tipo de descargas son menos frecuentes en las epilepsias del lóbulo temporal y se observan en las fases III-IV NREM, mientras que son más frecuentes en epilepsias generalizadas acompañando a los fenómenos fásicos del sueño NREM, como los complejos K en fases II y III.
- Coexistencia con trastornos del sueño: la presencia de un **síndrome de apnea-hipopnea del sueño** (SAOS) o de un **síndrome de piernas inquietas** tiene mayor valor predictivo de puntuación alta en la escala de Epworth que el resto de los factores, como el número y el tipo de medicación antiepiléptica, la frecuencia de las crisis, el síndrome epiléptico o la presencia de crisis relacionadas con el sueño. Respecto del SAOS, se especula con el papel que la hipoxia puede desempeñar en el umbral de las crisis, tanto en adultos como en niños. La hipoxia influiría más en el caso de crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, y menos en el caso de crisis parciales, que persistirían a pesar de corregir el SAOS.

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

- Frecuentes alertamientos producidos por crisis nocturnas o por descargas epileptiformes intercríticas.
- Retirada de fármacos anticonvulsivos o, al contrario, por influencia de algunos fár-

macos anticonvulsivos como el felbamato o la lamotrigina.

Trastornos del humor o por ansiedad.

Esta patología puede influenciar la cantidad de sueño en las 24 hrs, tanto con hipersomnolencia como insomnio.

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EPILEPSIA

Las **parasomnias** a menudo, el relato de las alteraciones conductuales durante el sueño es confuso y requiere monitorizaciones polisomnográficas muy minuciosas para distinguir su naturaleza. Trastornos del despertar desde el sueño NREM, otras parasomnias del sueño REM, trastornos psiquiátricos (pánico, disociativo, conversión) y crisis comiciales.

Por lo tanto, ante una alteración del sueño en un paciente con epilepsia debemos considerar 3 posibilidades: el efecto de la epilepsia en el sueño, el impacto de la medicación y la coexistencia con algún trastorno del sueño.

MANEJO Y EXÁMENES

Se debe pues realizar una cuidadosa evaluación que comprende una **historia clínica** específica del sueño, que incluya el relato de la persona con la que duerme el paciente, la valoración del grado de impacto en el paciente, el conocimiento del patrón de sueño-vigilia mediante un **diario del sueño**, el impacto del tratamiento farmacológico y la valoración de la comorbilidad. La práctica de la **polisomnografía con vídeo** sincronizado puede ser imperativa en muchos casos o la **video EEG** y en casos de excesiva somnolencia diurna puede ser pertinente la práctica de medidas de evaluación objetiva, como la **prueba de múltiple latencia del sueño** o la **de mantenimiento de la vigilia**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santín J., Godoy J. Epilepsia, sueño y trastornos del sueño. En Medicina del Sueño. David P, Blanco M., Pedemonte M., Velluti R., Tufik S. Editores. Editorial Mediaterráneo. Santiago de Chile. 2008. Pg: 237-241
2. Mayor L., Burneo J. Epilepsia y sueño. Rev de Neuropsiquiatría 2002;65:142-154.
3. Viteri C. Epilepsia y Sueño. An Sist Sanit Navar 2007; 30(Supl. 1):107-112.
4. A Benetó Pascual , A Santa Cruz , S Soler Algarra, M Cambra, A Salas Redondo, E Gómez Ciurana, P Rubio Sánchez. Vigilia-Sueño 2007;19(1):15-24.
5. Chokroverty S., Montagna P. Sueño y Epilepsia. En Chokroverty S. Medicina de los trastornos del sueño: aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. Tercera Edición. Barcelona. Saunders Elsevier. 2011.pp: 499-529.
6. Kotagal P., Yardi N. The relationship between Sleep and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(2):42-49.
7. Bruni O., Novelli L., Miano S., Parrino L., Terzano M.G., Ferri R. Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. Sleep Medicine 2010;11:628-636.
8. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. Sleep Med. 2001;2:447-9.
9. Jones C, Huyton M, Hindley D. Melatonin and epilepsy. Arch Dis Child. 2005;90:1203.