

Trastornos del sueño en la esclerosis múltiple

M. Martín Barriga

Resumen

Dentro del ámbito de la neurología, es posible que los trastornos del sueño asociados a procesos autoinmunes, entre los que se incluye la esclerosis múltiple (EM), se deban a algo más que una mera consecuencia de los síntomas derivados de la propia enfermedad. Con frecuencia, por diversas causas, el sueño se encuentra alterado en la EM, pudiendo diferenciarse tres tipos principales de trastornos del sueño: el insomnio, la somnolencia diurna excesiva y las parasomnias, entre otros. En este artículo revisamos los conocimientos recientes sobre los aspectos más relevantes de los trastornos del sueño en la EM.

Palabras clave: Trastornos del sueño. Esclerosis múltiple. Sistema inmune. Fatiga.

Abstract

Within the sphere of neurology, it is possible that sleep disorders associated to immune disturbances, including multiple sclerosis (MS), are due to more causes than as a mere result of the disease's symptoms. Frequently, there are diverse reasons of sleep disruption in MS. We can differentiate between three main types of sleep disorders: insomnia, daytime hypersomnia and parasomnia, including others. In this article we review recent knowledge about the most relevant aspects of sleep disorders in MS. (Kranion. 2011;8:60-7)

Corresponding autor: Marisa Martín Barriga, malumab@hotmail.com

Key words: Sleep disorders. Multiple sclerosis. Immune system. Fatigue.

INTRODUCCIÓN

El sueño es una de las funciones esenciales del cerebro. Los neurólogos deben estar familiarizados con sus mecanismos normales y sus trastornos para comprender mejor aspectos fundamentales del funcionamiento del sistema nervioso, y tratar de mejorar el sueño de los pacientes y, por lo tanto, su calidad de vida.

Las alteraciones del sueño se han ido describiendo en un número cada vez mayor de enfermedades¹. En la segunda edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (*International Classification of Sleep Disorders* [ICSD-2]), revisada en 2005² (Tabla 1), una de las principales categorías, junto con las parasomnias y las disomnias, es la de los trastornos del sueño asociados a enfermedades médicas, psiquiátricas y neurológicas.

En este último campo se ha producido un avance de conocimientos que ha permitido ampliar nuestra perspectiva de forma significativa.

El estudio de los trastornos del sueño asociados a la EM, enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central, ha cobrado especial relevancia en los últimos años^{3,4} debido a su elevada frecuencia e importante repercusión en el tratamiento y la calidad de vida de estos pacientes.

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y SISTEMA INMUNE

Existe una creciente evidencia sobre la relación recíproca del sistema inmune y el sueño⁵. Esta interacción está presente en enfermedades autoinmunes como la EM⁶⁻⁸.

TABLA 1. Apartados principales de la ICSD revisada (2005)

Disomnias	
– Trastornos intrínsecos del sueño	Insomnio idiopático, narcolepsia, SAOS, SPI
– Trastornos extrínsecos del sueño	Síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos
– Trastornos del ritmo circadiano del sueño	Síndrome de cambio de zona horaria (<i>jet lag</i>), trastorno del sueño por trabajo a turnos, síndromes de avance y retraso de fase
Parasomnias	
– Trastornos del despertar	Despertar confusional, sonambulismo, terrores nocturnos
– Trastornos de la transición sueño-vigilia	Movimientos rítmicos durante el sueño, somniloquia, calambres nocturnos
– Parasomnias asociadas habitualmente con el sueño REM	Pesadillas, parálisis del sueño, trastorno de conducta durante el sueño REM
– Otras parasomnias	Bruxismo nocturno, enuresis nocturna, distonía paroxística nocturna
Trastornos del sueño asociados con trastornos mentales, neurológicos u otros trastornos médicos	
– Asociados con trastornos mentales	Ansiedad, depresión, psicosis
– Asociados con trastornos neurológicos	Demencia, parkinsonismos, epilepsias relacionadas con el sueño, cefaleas relacionadas con el sueño
– Asociados con otros trastornos médicos	EPOC, reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, fibromialgia
Trastornos del sueño propuestos	
Hiperhidrosis durante el sueño, laringospasmo relacionado con el sueño, alucinaciones hipnagógicas aterradoras	

En la columna de la derecha se muestran los ejemplos más significativos.

SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SPI: síndrome de las piernas inquietas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁷⁰.

Las citocinas son parte fundamental de la regulación del sistema inmune humoral. La EM es una enfermedad autoinmune mediada por células T, en la que se produce un desequilibrio a favor de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), sobre las citocinas antiinflamatorias como la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 10 (IL-10). Algunos estudios del sueño en animales han demostrado que la IL-1, el TNF- α y el interferón α (IFN- α) favorecen el sueño de onda lenta y que los niveles plasmáticos de IL-6 se elevan durante la vigilia^{9,10}. Es posible que los cambios en el perfil de las citocinas asociados con la EM afecten al sueño de estos pacientes^{11,12}. En particular, se ha demostrado un aumento en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con brotes de EM de la IL-1 y el TNF- α , comparado con pacientes con EM inactiva u otras enfermedades neurológicas¹³. Resulta destacable que el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y el insomnio pueden contribuir, a su vez, a elevaciones de las citocinas inflamatorias con acción somnífica, IL-1 y TNF- α ¹⁰.

Estas citocinas proinflamatorias también se relacionan con el empeoramiento de los síntomas que sucede durante el inicio del brote agudo de EM¹³. Heesen, et al. correlacionaron los niveles de TNF- α con la escala de somnolencia de Epworth (ESS) (Tabla 2), encontrando niveles significativamente elevados de TNF- α e IFN- γ en pacientes con EM y fatiga, comparados con los pacientes

con EM sin fatiga¹². Así, es posible que los trastornos del sueño puedan exacerbar los síntomas de EM, y viceversa, de ahí la importancia de iniciar un tratamiento inmunomodulador.

También parece existir una relación bidireccional entre el sistema inmune, el sistema neuroendocrino, la regulación térmica y el ciclo sueño-vigilia del organismo, que a su vez afecta a los patrones circadianos⁸. Algunas investigaciones postulan que las alteraciones en determinados neurotransmisores como la serotonina, las endorfinas o la sustancia P pueden desempeñar un papel en los trastornos del sueño, debido a que sus niveles se ven influenciados por la duración de las distintas fases del sueño⁸. En relación con el sistema neuroendocrino, alteraciones de la hormona del crecimiento y el cortisol se han relacionado con trastornos del sueño de onda lenta⁸.

Algunos estudios demuestran niveles anormales de melatonina nocturna en más del 70% de los pacientes durante los brotes de EM, sugiriendo que el eje pineal-hipotalámico pudiera estar implicado en la patogénesis de la enfermedad^{14,15}.

La hipocretina (HCT) u orexina (1 y 2) es un neuropéptido hipotalámico implicado en la regulación del ciclo vigilia-sueño. En la narcolepsia disminuye el número de neuronas productoras con niveles indetectables del neuropéptido en el LCR. Se han comunicado algunos casos de disfunción reversible del sistema HCT durante los brotes de EM con lesiones hipotalámicas, manifestando

TABLA 2. Escala de somnolencia de Epworth⁷¹

Nombre:	
Fecha:	Edad: Sexo:
<p>Valore la probabilidad de quedarse dormido o sentir deseos de hacerlo en las siguientes situaciones. Debe hacer referencia a aquello que es más habitual en la actualidad. Suponiendo que no haya realizado ninguna de estas cosas recientemente, intente imaginar cómo le afectarían. Utilice la siguiente escala para elegir la valoración más adecuada de cada situación:</p> <p>0 = nunca; 1 = ligera; 2 = moderada; 3 = alta</p>	
Situaciones	Valoración
Sentado y leyendo
Viendo TV
Sentado, inactivo en un lugar público (p. ej. reunión, teatro)
Como pasajero en un coche
Si se echa por la tarde cuando las circunstancias se lo permiten
Sentado y hablando con alguien
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol
En el coche, durante una breve parada del tráfico
Se suman las ocho puntuaciones para proporcionar una puntuación global entre 0-24	

hipersomnolencia y anomalías del sueño REM (*rapid eyes movement*), con niveles indetectables de HCT-1 en LCR, pero no durante las remisiones¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, otros estudios no demuestran diferencias en relación con la fase clínica de la enfermedad, postulando que es necesaria la lesión permanente de una cantidad suficiente de neuronas hipocretinérgicas antes de que se produzca una reducción de los niveles de HCT-1 en el LCR¹⁹.

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La asociación entre los trastornos del sueño y la EM se ha descrito y es algo más frecuente de lo que podría atribuirse únicamente al azar. La fatiga, como síntoma común de la EM, puede relacionarse con la presencia de trastornos del sueño en estos pacientes. Además de otros trastornos del sueño de causa respiratoria, insomnio, trastorno de conducta del sueño REM, narcolepsia y el síndrome de piernas inquietas. La presencia de alguno de estos trastornos puede influir en la calidad de vida de estos pacientes³. Algunos estudios que evalúan la calidad

del sueño y otros factores relacionados de los pacientes con EM ponen de manifiesto una mala calidad subjetiva del sueño²⁰.

La mayoría de los estudios reflejan una somnolencia diurna excesiva (SDE) en los pacientes con EM^{3,20-23}. Sin embargo, algún estudio no demuestra evidencia de SDE comparada con controles en los pacientes con EM ni durante los brotes, ni durante las remisiones^{21,24}.

Es probable que los trastornos del sueño en EM estén infravalorados, dado que más del 50% de los pacientes con EM presentan algún problema relacionado con el sueño, siendo hasta tres veces más frecuente en este grupo que en la población general²⁵. Algunos estudios sugieren que se trata de un problema complejo y de etiología multifactorial²⁶⁻²⁸. Debemos analizar detenidamente la existencia de diversos factores anatómicos, psíquicos, físicos, farmacológicos, etc., asociados e implicados en la aparición de dichos trastornos para detectarlos y tratarlos adecuadamente.

Prevalencia

La prevalencia real de los trastornos del sueño en EM es desconocida. Aunque con frecuencia la presencia de trastornos del sueño en EM está infradiagnosticada, diversos estudios basados en pequeñas series de pacientes reflejan una prevalencia superior a la de la población general, con un rango estimado entre un 25-54%^{21-23,29-32}. Un estudio llevado a cabo en población española refleja una prevalencia del 36%²⁰. Un amplio estudio ha demostrado una prevalencia de los trastornos del sueño en los pacientes con EM significativamente mayor que en la población general y con otras enfermedades crónicas. Las mujeres parecían afectarse en mayor medida que los hombres, aunque de forma no significativa²³.

De esto se deduce que los trastornos del sueño deben ser evaluados sistemáticamente en los pacientes con EM, y en caso de detectarlos tomar las medidas adecuadas.

Factores asociados

Los clínicos debemos estar concienciados con los síntomas habituales que en los pacientes con EM pueden precipitar los trastornos del sueño. Existe una serie de aspectos globales a indagar en toda historia del sueño. La utilización de distintas escalas de somnolencia, como la ESS y la escala de somnolencia de Stanford (SSS) (Tabla 3), resulta de gran utilidad cuando se sospecha la existencia de un trastorno del sueño. En el caso de la EM, es fundamental descartar la existencia de trastornos psicológicos, como la depresión y la ansiedad; trastornos físicos, como la fatiga, la nicturia, el dolor y el síndrome de piernas inquietas (SPI), y otros factores farmacológicos posiblemente implicados en estos trastornos.

TABLA 3. Escala de somnolencia de Stanford⁷¹

- | |
|---|
| – Me siento activo y vital; alerta; completamente despierto |
| – Bastante activo, aunque no al máximo; capaz de concentrarme |
| – Relajado; despierto, aunque no completamente alerta; interesado |
| – Un poco difuso, aunque no al máximo; lento |
| – Apagado; empiezo a perder el interés por estar despierto |
| – Somnoliento; preferiría acostarme; luchando con el sueño; confuso; aturdido |
| – Casi dormido; a punto de quedarme dormido; incapaz de permanecer despierto |

Factores psicológicos

DEPRESIÓN

En los pacientes con EM la prevalencia a lo largo de la vida de este trastorno del ánimo es superior al 50%. Clark, et al. refieren que la depresión en estos pacientes desempeña un papel importante, y con frecuencia se manifiesta con quejas de insomnio o de excesiva somnolencia, presentando niveles significativamente más altos de depresión (escala Beck) en pacientes con EM y trastornos del sueño²¹. Una de las conclusiones del estudio de Alarcia, et al. es que la depresión (test de Hamilton) es la única variable que se relaciona de forma independiente con la presencia de trastornos del sueño en los pacientes con EM²⁰. Saunders, et al. encontraron asociación entre la depresión y la dificultad para conciliar el sueño, con una mayor frecuencia de despertar precoz, por lo que consideran que el tratamiento anti-depresivo en estos pacientes puede mejorar los trastornos del sueño²⁷.

Factores físicos

NICTURIA

La nicturia es un síntoma invalidante en la EM, relacionado con la vejiga neurógena, que ocurre en un 80% de pacientes, y con frecuencia conduce a un sueño fragmentado con fatiga posterior^{26,33}.

DOLOR

Los síntomas dolorosos como los calambres en las extremidades, la neuralgia del trigémino, el L'hermitte y la espasticidad con frecuencia afectan al sueño y a la función diurna³⁴. Además, los fármacos analgésicos empleados, como la gabapentina, pueden contribuir también a la hipersomnolencia³⁵.

FATIGA

La fatiga se define como una falta subjetiva de energía física y/o mental percibida por el paciente o el cuidador como influyente en las actividades habituales. La fatiga es uno de los síntomas más comunes asociados a la EM. Con frecuencia ocurre en las primeras horas de la mañana, se agrava por el calor y la humedad, y empeora a medida que progresa el día, y no induce directamente al sueño al acostarse.

A veces puede suponer un reto diferenciar clínicamente la fatiga orgánica de la EM de la SDE debido a un trastorno del sueño subyacente^{29,31,32}. La escala de gravedad de la fatiga es un breve autocuestionario validado, sencillo y fiable, para valorar y cuantificar la fatiga en pacientes con EM³⁶. Se desconoce la etiología de la fatiga en EM. Se ha relacionado con la discapacidad neurológica, la localización y el número de lesiones en resonancia magnética (RM)³⁷. Algunos estudios han mostrado una relación entre los trastornos del sueño, la fatiga asociada a EM y la depresión^{22,27,29,31,34,38}. La fatiga en EM puede estar facilitada por otros síntomas de la enfermedad y los tratamientos empleados, incluyendo sus efectos secundarios. Sin embargo, Bamer, et al. concluyen en su estudio que la fatiga desempeña un papel menor con respecto a otros factores implicados en los trastornos del sueño en la EM³⁹. Taphoorn, et al. investigaron mediante actigrafía y test de latencias múltiples del sueño (TLMS) la posibilidad de que tanto la fatiga como los trastornos del sueño en EM pudieran estar causados por la alteración de la regulación del ciclo circadiano sueño-vigilia. Observan que la latencia del sueño está alterada en EM, sin detectar alteraciones significativas en el nivel de actividad circadiana entre los pacientes con EM con fatiga y trastornos del sueño y controles sanos³⁴.

Por lo tanto, parece apropiado que los pacientes con EM con quejas de fatiga deben ser sometidos a una valoración adecuada para descartar una causa reversible, o trastorno del sueño precipitante o facilitador de este síntoma.

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

El SPI es un trastorno que puede fragmentar el sueño, causando SDE, depresión, insomnio y fatiga⁴⁰. El grupo de estudio italiano del SPI en EM (REMS) llevó a cabo el mayor estudio multicéntrico sobre SPI, señalando varios factores de riesgo en los casos de EM como predictores significativos de SPI como la edad avanzada, los calambres en las piernas y las formas primariamente progresivas de EM. Los pacientes con EM y SPI eran significativamente más propensos a emplear medicación hipnótica que aquellos sin SPI. Además, se observó que los pacientes con EM y SPI tenían síntomas significativamente más graves que los controles con SPI en la escala del grupo de estudio internacional de SPI⁴¹. En EM, el SPI es hasta

TABLA 4. Fármacos empleados en el tratamiento de la EM con potencial efecto sobre el sueño y la vigilia

Medicación	Indicación en EM	Efectos secundarios	Efectos en el PSG
IFN- β	Inmunomodulador	Fatiga, hipersomnolencia, insomnio	?
Metilprednisolona	Brote agudo	Insomnio	Disminución del sueño REM
Modafinilo	Fatiga	Insomnio	Reducción en la latencia media de sueño
Metilfenidato	Fatiga	Insomnio	Supresión de REM
Amantadina	Fatiga	Insomnio	?
4-aminopiridina	Fatiga	Insomnio	?
Baclofeno	Espasticidad	Sedación	Aumento del tiempo total de sueño. Reducción de los despertares tras iniciar el sueño
Clonazepam	Espasticidad Ansiedad	Somnolencia	Aumento del tiempo total de sueño. Reducción de la latencia del sueño y los despertares. Aumento de husos de sueño. Reducción de REM
Tizanidina	Espasticidad	Somnolencia	Mejoría en la inducción y mantenimiento del sueño
ISRS	Depresión Ansiedad	Insomnio, sedación	Disminución en el tiempo total de sueño. Aumento de la fase I. Disminución del sueño REM. Aumento de la latencia de sueño. Movimientos periódicos de las extremidades
Gabapentina	Dolor Crisis epilépticas	Somnolencia	Disminución de la fase I y aumento de la fase III. Reducción de los movimientos periódicos de las extremidades. Aumento del sueño REM
Oxibutinina	Polaquiuria	Sedación	Disminución del sueño REM. Aumento de la latencia REM

PSG: polisomnograma.

Con permiso de Brass, et al.³.

dos veces más frecuente que en la población general, cuya frecuencia oscila entre un 2,5-18%⁴⁰⁻⁴⁷. Algunos estudios de SPI en EM describen una relación significativa entre la gravedad de los síntomas sensitivomotores de la EM con la propensión a sufrir SPI^{40,42-45}.

Distinguir el SPI de otros síntomas sensitivos y motores en EM puede suponer un reto puesto que los pacientes con EM con frecuencia se quejan de calambres en las extremidades, que empeoran con la inmovilidad. En el SPI, los movimientos de los miembros son voluntarios, a diferencia de los espasmos dolorosos que son involuntarios y pueden ocurrir a cualquier hora del día, empeorando al despertar, mientras que el SPI tiene un predominio vespertino^{47,48}.

Factores farmacológicos

Junto a los factores comórbidos asociados a la presencia de trastornos del sueño en EM, las terapias modificadoras de la enfermedad (inmunomoduladores, inmunosupresores) y los distintos tratamientos sintomáticos empleados en EM pueden afectar a la calidad del sueño mediante un efecto estimulante o sedante causando insomnio o hipersomnolencia³ (Tabla 4).

Principales trastornos del sueño

Trastornos del sueño como el insomnio, los trastornos respiratorios del sueño, las alteraciones del ciclo circadiano, el SPI, la narcolepsia y los trastornos de conducta del sueño REM se han descrito en pacientes con EM. Estos hallazgos merecen una mayor atención dado el impacto potencial de los trastornos del sueño en la salud y en la calidad de vida de los pacientes con EM^{30,32}. Los trastornos del sueño pueden contribuir a la depresión, el dolor y la fatiga, síntomas que comúnmente se ven en los pacientes con EM, y que con frecuencia resultan invalidantes^{22,23,29,30,32}.

Somnolencia diurna excesiva

La SDE puede deberse a un déficit de sueño o a un trastorno del sueño subyacente. A diferencia de los pacientes con fatiga, los pacientes que refieren SDE con frecuencia se quedan incluso en situaciones inadecuadas, dependiendo de la gravedad. Las quejas de atención y la falta de rendimiento, de predominio vespertino, son frecuentes en estos pacientes⁴⁹.

La SDE puede cuantificarse mediante la ESS y objetivarse empleando el TLMS⁵⁰. La SDE y la fatiga pueden

confundirse fácilmente. Los pacientes con SDE asociada con un trastorno del sueño no diagnosticado con frecuencia utilizan el término «fatiga» para referir su síntoma⁵¹. De manera similar, varios estudios han mostrado evidencia de SDE en pacientes con EM con quejas de fatiga. Kaynak, et al. estudiaron la arquitectura del sueño en pacientes con EM y fatiga, y observaron valores anormales en el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), el índice de eficiencia del sueño, el índice de continuidad del sueño, la hora de despertar tras el inicio del sueño, el índice total de alertamientos y el índice de movimientos periódicos de las extremidades. Los autores concluyeron que la EM podía ser una causa del sueño fragmentado y, por lo tanto, de fatiga³¹. Attarian, et al. observaron una correlación significativa entre los pacientes que referían SDE en la ESS y fatiga por EM³². Strober, et al. determinaron los predictores independientes de fatiga en EM, concluyendo que los trastornos del sueño eran el mayor factor contribuyente; la gravedad de la enfermedad y la depresión también resultaron significativas⁵².

Parasomnias

NARCOLEPSIA

La narcolepsia se define como un trastorno crónico del sueño asociado con ataques de sueño y otras características derivadas de anomalías del sueño REM, como son las alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas, la cataplejía, la parálisis del sueño y las interrupciones del sueño nocturno² y criterios característicos polisomnográficos. Hay una prevalencia elevada entre la población japonesa (160-590/100.000). La prevalencia en la población europea se ha estimado entre 3-5/10.000⁵³.

Se han descrito varios casos de coexistencia de narcolepsia secundaria en pacientes con EM, con lesiones localizadas en el hipotálamo^{16-18,54-56}. En un estudio prospectivo de pacientes con EM realizado por Poirier, et al., varios pacientes refirieron síntomas sugestivos de narcolepsia, incluyendo una elevada frecuencia de ataques de sueño, cataplejía y parálisis del sueño, aunque ninguno de ellos cumplía los criterios polisomnográficos de latencia media del sueño igual o inferior a 8 min, acompañados de dos o más periodos de movimientos rápidos de los ojos durante el sueño (SOREMP)^{2,57}.

La patogenia de la narcolepsia permanece controvertida. Una de las teorías apoya que la narcolepsia es un proceso autoinmune causado por afectación de las neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo. La narcolepsia-cataplejía se ha relacionado con una deficiencia del ligando HCT en el cerebro y en el LCR. Varios casos japoneses comunicados presentan similares hallazgos, con lesiones inflamatorias de EM hipotalámicas que condujeron a una disfunción reversible del sistema HCT originando niveles bajos de HCT-1 en el LCR, manifestándose como un síndrome de narcolepsia-like^{16-18,54}. Genéticamente, el 95% de los narcolépticos y entre el

50-60% de los pacientes con EM muestran positividad del haplotipo DR2⁵⁸. Se han descrito casos familiares de EM y narcolepsia, sin observar diferencias clínicas entre las formas de narcolepsia familiar asociada a EM y las formas no familiares⁵⁹. Además, el antígeno leucocitario humano DQB1*0602, un factor de riesgo genético bien conocido en la narcolepsia, también ha demostrado que tiene influencia tanto en la aparición como en la gravedad de la EM^{53,54,57,60,61}.

El empleo de altas dosis de metilprednisolona puede ayudar a aminorar los síntomas, si la causa es una lesión aguda de EM. La inmunosupresión en pacientes con narcolepsia no relacionada con EM no ha mostrado beneficio⁵⁶.

TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM

El trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) es una parasomnia en la que el paciente manifiesta una conducta anormal durante el sueño REM, asociada a tono muscular aumentado durante el sueño REM². Los pacientes presentan una ausencia de la atonía muscular que normalmente acompaña al sueño REM, y sueños vívidos con frecuente conducta violenta. Se han comunicado casos en pacientes con EM, siendo raro que sea la manifestación clínica inicial^{62,63}.

Gómez-Choco, et al. entrevistaron a una serie de 135 pacientes con EM y 118 controles sanos, diagnosticando de TCSR a cuatro pacientes con EM (2,9%) y en ninguno de los controles⁴². El TCSR secundario a EM se asocia con lesiones inflamatorias a nivel pontino, que afectan al *locus coeruleus* y la formación reticular. Plazzi, et al. comunicaron el caso de una mujer joven cuya manifestación inicial de una EM fue un TCSR⁶³. La paciente presentaba lesiones cerebrales subcorticales inflamatorias multifocales en la RM cerebral, incluyendo una significativa lesión pontina. Los síntomas compatibles con un TCSR se resolvieron con el empleo de pulsos de terapia esteroidea. El uso de clonazepam con frecuencia ha demostrado eficacia en casos de TCSR en pacientes con EM. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos empleados con frecuencia en pacientes con EM pueden precipitar los síntomas de TCSR y deben evitarse en caso de sospecha⁴⁶.

Trastornos del sueño de causa respiratoria

La coexistencia de SAOS y síndrome de apnea central del sueño (SACS) en EM se ha descrito en la literatura^{2,25-31}. Ajayi, et al. comunicaron una elevada prevalencia de SAOS y SACS en ancianos con EM comparados con ancianos sin EM, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística⁶⁴. Tachibana, et al. analizaron los síntomas subjetivos del sueño y los hallazgos polisomnográficos de pacientes con EM. Los pacientes con SAOS

no presentaron ninguna diferencia en la distribución de las lesiones en RM comparados con los pacientes sin SAOS²².

Son necesarios más estudios que aseguren que la elevada incidencia de SAOS en la población de EM comparada con los controles sanos no se debe al azar, dada la elevada incidencia de SAOS en la población general. Una posible hipótesis para esta asociación entre EM y SAOS incluye el uso de medicaciones sintomáticas empleadas para el dolor y la espasticidad, que pueden relajar el tono muscular faríngeo; la inactividad por la discapacidad que puede conducir a la obesidad; o las lesiones troncoencefálicas que afectan al núcleo ambiguo, que regula el control neuromotor de la vía respiratoria superior.

La EM también se ha asociado con formas de SACS, denominadas síndrome de hipoventilación central alveolar (SHCA), o «síndrome de Ondina», que se caracteriza por respiración normal durante la vigilia, con periodos prolongados y persistentes de hipoventilación asociados a desaturación e hipercapnia durante el sueño no REM⁶⁵. Este síndrome se ha descrito secundario a otras causas isquémicas, inflamatorias o neoplásicas que afectan a la médula y/o la región cervical. Auer, et al. comunicaron dos pacientes con EM que presentaron hipercapnia e hipoxia durante el sueño, cuyas autopsias revelaron la presencia de placas medulares, que probablemente fueron la causa del SHCA⁶⁵. La apnea central del sueño también se ha comunicado en lesiones en el núcleo solitario causantes de parálisis diafragmática⁶⁵⁻⁶⁷. En EM, el SHCA puede suceder en el contexto de una lesión desmielinizante aguda medular, y es sensible a tratamiento esteroideo^{29,30,36-40}.

Trastornos del ciclo circadiano

Los trastornos del ciclo circadiano (TCC) se deben a un desajuste en la coordinación y la duración del sueño. Los pacientes pueden presentar cambios en las fases del sueño, e irregularidades del ritmo de sueño-vigilia².

La prevalencia de este trastorno en la población general es desconocida.

Hay datos contradictorios en la literatura relativos a una tendencia más elevada en pacientes con EM y fatiga^{32,34}. Attarian, et al. estudiaron los registros del sueño y las actigrafías de pacientes de EM con fatiga, y compararon los resultados con los de pacientes con EM sin fatiga y controles sanos. Encontraron que los pacientes de EM con fatiga presentaban retrasos en los ciclos del sueño, comparados con los pacientes de EM sin fatiga y los controles sanos³². Sin embargo, Taphoorn, et al. no encontraron TCC en los pacientes estudiados con EM y fatiga³⁴.

Según modelos animales, la alteración en el ritmo sueño-vigilia puede ocurrir por lesión del núcleo supraquiasmático, que actúa como marcapasos biológico del sueño. En la EM, el TCC puede surgir de la desmielinización

de estas fibras, alterando su función⁶⁸. La cronoterapia, la fototerapia y la melatonina pueden ser útiles para normalizar los TCC en la población general y en los pacientes con EM, aunque no ha sido estudiado específicamente en este grupo.

Insomnio

La prevalencia del insomnio en la población general puede oscilar de un 10-15%⁶⁹. La prevalencia del insomnio asociado a EM parece hasta dos veces mayor^{22,64}. Tachibana, et al. demostraron que el insomnio estaba presente en un 54% de los pacientes de EM²². Stanton, et al. estudiaron los patrones del sueño de los pacientes con EM, y encontraron múltiples etiologías de insomnio²⁹. Entre las causas de insomnio de conciliación, la ansiedad y el dolor fueron las más frecuentemente referidas por los pacientes. La nicturia era con diferencia la causa más común de insomnio de mantenimiento. Los factores externos y la nicturia fueron las causas más frecuentes de insomnio con despertar precoz. Como en la población en general, el abordaje del insomnio en los pacientes con EM debe hacerse desde una perspectiva multicausal⁶⁹.

CONCLUSIONES

Los trastornos del sueño en EM son frecuentes y pueden estar enmascarados por quejas de fatiga, el síntoma más común e invalidante de EM. La evaluación sistemática cuantitativa y cualitativa del sueño en estos pacientes mediante el empleo de distintas escalas puede ser de gran utilidad. El diagnóstico diferencial del insomnio en EM debe incluir la depresión, la nicturia, el SPI, los efectos secundarios de la medicación, los trastornos del sueño de causa respiratoria y los TCC. La somnolencia excesiva puede deberse a efecto de las citocinas, los medicamentos, el SAOS, la narcolepsia y los TCC. Entre las parasomnias, los TCSR en EM se han descrito en el contexto de lesiones troncoencefálicas o ISRS. El SPI es frecuente en EM, pudiendo llegar a interrumpir el sueño, causando fatiga, cambios de humor y quejas cognitivas. Debe distinguirse de los calambres, los espasmos tónicos y las disestesias. La elaboración de una historia clínica del sueño pormenorizada resulta clave para el correcto diagnóstico y tratamiento en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Clara de Andrés por su entusiasta enseñanza clínica y su amistad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santamaría J. Trastornos del sueño. Continúa neurológica. Barcelona: Grupo Ars XXI, SL; 2007.
2. American Academy of Sleep Medicine. In: Winkelman J, Kotagal S, Olson E, Scammell T, Schenk C, eds. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

3. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):121-9.
4. Ferini-Strambi L. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2011; 99:1139-46.
5. Moldofsky H. Sleep and the immune system. *Int J Immunopharmacol.* 1995;17:649-54.
6. Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Med.* 2008;9(6):603-14.
7. Payne LC, Krueger JM. Interactions of cytokines with the hypothalamus-pituitary axis. *J Immunother.* 1992;12(3):171-3.
8. Lashley FR. A review of sleep in selected immune and autoimmune disorders. *Holist Nurs Pract.* 2003;17(2):65-80.
9. Krueger JM. Somnogenic activity of immune response modifiers. *Trends Pharmacol Sci.* 1990;29:167-79.
10. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann NY Acad Sci.* 2001;933:201-10.
11. Krueger JM, Obál FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci.* 2001;933:211-21.
12. Heesen C, Koehler G, Gross R, Tesser W, Schulz KH, Gold SM. Altered cytokine responses to cognitive stress in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler.* 2005;11(1):51-7.
13. Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology.* 1990;40(11):1735-9.
14. Sandyk R. The pineal gland, cataplexy, and multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1995; 83:153-65.
15. Sandyk R. Diurnal variations in vision and relations to circadian melatonin secretion in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1995;83:1-6.
16. Iseki K, Mezaki T, Oka Y, et al. Hypersomnia in MS. *Neurology.* 2002;59:2006-7.
17. Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Intern Med.* 2003;42(8):742-5.
18. Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:885-6.
19. Knudsen S, Jennum PJ, Korsholm K, Sheikh SP, Gammeltoft S, Frederiksen JL. Normal levels of cerebrospinal hypocretin-1 and daytime sleepiness during attacks of relapsing-remitting multiple sclerosis and monosymptomatic optic neuritis. *Mult Scler.* 2008;14:734-8.
20. Alarcia R, Ara JR, Martín J, Bertol V, Bestué M. Trastornos del sueño en la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2004;19(10):704-9.
21. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992;49:641-3.
22. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1994;34:320-3.
23. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:1127-30.
24. Frauscher B, Egg R, Brandauer E, et al. Daytime sleepiness is not increased in mild to moderate multiple sclerosis: a pupillographic study. *Sleep Med.* 2005;6:543-7.
25. Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2005; 25:64-8.
26. Leo GJ, Rao SM, Bernardin L. Sleep disturbance in multiple sclerosis. *Neurology.* 1991;41 Suppl 1:320.727P.
27. Saunders J, Starr A, Walker C, Van den Noort S. Sleep disturbance, fatigue, and depression in multiple sclerosis. *Neurology.* 1991;41:320.728P.
28. Autret A, Lucas B, Mondon K, et al. Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin.* 2001;31:356-75.
29. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:481-6.
30. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med.* 2009;10(1):26-34.
31. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006;13(12):1333-9.
32. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004;61(4):525-8.
33. Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Aliser P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol.* 1996;53(12):1270-5.
34. Taphoorn MJ, Van Someren E, Snoek FJ, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1993;240:446-8.
35. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008; 137(1):96-111.
36. Krupp LB, Álvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988;45(4):435-7.
37. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology.* 1999;53(5):1151-3.
38. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler.* 2000;6(3):181-5.
39. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Beyond fatigue: assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clin Epidemiol.* 2010;2:99-106.
40. Henning WA, Allen RP, Chaudhuri KR, et al. Clinical significance of RLS. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:395-400.
41. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al.; Italian REMS Study Group. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep.* 2008;31(7):944-52.
42. Gómez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaría J, Saiz A. Prevalence of restless leg syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:805-8.
43. Manconi M, Fabbri M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless leg syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(5):534-9.
44. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler.* 2008;14(1):86-93.
45. Moreira NCV, Damasceno RS, Medeiros CAM, et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(10):932-7.
46. Ferini-Strambi L. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 1994;125:194-7.
47. Deriu M, Cossu G, Molari A, et al. Restless leg syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord.* 2009;24(5):697-701.
48. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2002;48(2):108-13.
49. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2005;25(1):117-29.
50. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):289-92.
51. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118(2):372-9.
52. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(5):631-46.
53. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol.* 1994;35(6):709-16.
54. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 2005;9(4):269-310.
55. Younger DS, Pedley TA, Thorpy MJ. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology.* 1991;41:447-8.
56. Vetrugno R, Stecchi S, Plazzi G, et al. Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med.* 2009;10:389-93.
57. Poirier G, Montplaisir J, Dumont M, et al. Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology.* 1987;37:693-5.
58. Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within or close to the HLA-DR-DQ subregion on a normal DR15, DQ6, Dw2 haplotype. *Neurology.* 1993;43:163-8.
59. Ekblom K. Familial multiple sclerosis associated with narcolepsy. *Arch Neurol.* 1966; 15:337-44.
60. Schrader H, Gotlibsen OB, Skomedal GN. Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology.* 1980;30(1):105-8.
61. Duquette P, Décar F, Pleines J, et al. Clinical sub-groups of multiple sclerosis in relation to HLA: DR alleles as possible markers of disease progression. *Can J Neurol Sci.* 1985;12(2):106-10.
62. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behaviour disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66:1277-9.
63. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behaviour disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med.* 2002;3:437-9.
64. Ajayi OF, Chang-McDowell T, Culpepper WJ II, Royal W, Bever CT. High prevalence of sleep disorders in veterans with multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;50:P06.141.
65. Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuropathol.* 1996;15:101-5.
66. Levin BE, Margolis G. Acute failure of automatic respirations secondary to a unilateral brainstem infarct. *Ann Neurol.* 1977;1(6):583-6.
67. Funakawa I, Hara K, Yasuda T, Terao A. Intractable hiccups and sleep apnea syndrome in multiple sclerosis: report of two cases. *Acta Neurol Scand.* 1993;5:200-5.
68. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Academy of Sleep Medicine review.* *Sleep.* 2007;30(11):1460-83.
69. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4(5):487-504.
70. Ezpeleta D. Pequeña historia del sueño y sus principales trastornos. En: Martín Araguz A, Fernández-Armayor Ajo V, coords. *De cerebri morbis: una historia de las enfermedades neurológicas.* Madrid: SANED; 2008. p. 179-95.
71. Domínguez Ortega L, Díaz Gállego E, Bermejo Pareja F. Trastornos del sueño. Escalas 104-105. En: Bermejo Pareja J, Porta-Etessam J, Díaz Guzmán J, Martínez-Martín P, eds. *Más de cien escalas en neurología. Serie Manuales. Biblioteca Aula Médica Ediciones;* 2008. p. 329-34.