

Parasomnias REM y otras alteraciones del sueño en las enfermedades neurodegenerativas

Hernando Pérez Díaz

Resumen

El objetivo de esta revisión es actualizar la relación entre el sueño y las enfermedades neurodegenerativas. El conocimiento del trastorno de conducta de fase REM (TCFR) ha crecido mucho en las últimas décadas. La relación de este con las α -sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson [EP], atrofia multisistémica [AMS] y demencia con cuerpos de Lewy [DCL]), donde muchas veces constituye su fase prodrómica, está bien establecida. El síndrome de las piernas inquietas y los movimientos periódicos de las piernas (MPP) durante el sueño se relacionan con muchos de estos procesos. El estridor laríngeo, que se relaciona con la muerte súbita durante el sueño de la AMS, debe ser valorado específicamente, especialmente desde que existe un tratamiento efectivo con *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). Al final del capítulo se conceden unas palabras al sueño y las coreas, a los ritmos circadianos en la enfermedad de Alzheimer (EA) y al insomnio familiar fatal (IFF).

Palabras clave: Sueño. Neurodegeneración. Parkinson. Trastorno de conducta REM. Estado disociado. *Status dissociatus*. Atrofia multisistémica. Cuerpos de Lewy. Parálisis supranuclear progresiva. Alzheimer. Envejecimiento. Demencia. Prión. Insomnio fatal familiar. Estridor laríngeo. Circadiano. Melatonina. Síndrome de piernas inquietas. Movimientos periódicos de las piernas. Agonistas dopaminérgicos. Levodopa.

Abstract

The aim of this review is to provide an update on the relationship between sleep and neurodegenerative disorders. The knowledge about REM behavior disorder has increased a lot in the last decades. The relationship is well established with α -synucleinopathies (Parkinson's disease, multiple system atrophy (MSA) and Lewy body dementia) which, in some cases, makes up the prodromic stage. Restless legs syndrome and the periodic limb movements of sleep are related to some of these disorders. Particularly, the laryngeal stridor and its probability of sudden death during sleep should

Unidad Multidisciplinar de Trastornos
de la Vigilia y el Sueño
Instituto de Especialidades Neurológicas (IENSA)
Hospital Quirón Sagrado Corazón
Sevilla

Dirección para correspondencia:
Hernando Pérez Díaz
E-mail: hperezdiaz@yahoo.es

be taken into account in MSA, more so since there is an effective treatment with CPAP. At the end of this paper, we have some words about the sleep in choreas, the influence of circadian rhythms in Alzheimer's disease, and fatal familial insomnia. (Kranion. 2014;11:57-70)

Corresponding autor: Hernando Pérez Díaz, E-mail: hperezdiaz@yahoo.es

Key words: Sleep. Neurodegeneration. Parkinson. REM behavior disorder. Status dissociatus. Multiple system atrophy. Lewy bodies. Progressive supranuclear palsy. Alzheimer. Aging. Dementia. Prion. Fatal familial insomnia. Laryngeal stridor. Circadian. Melatonin. Restless legs syndrome. Periodic limb movement. Dopaminergic agonist. Levodopa.

INTRODUCCIÓN

El TCFR y el resto de alteraciones del sueño asociadas a las enfermedades neurodegenerativas, con el impacto que conllevan en la calidad de vida del paciente y en la evolución del proceso, han supuesto un estimable salto cualitativo del papel del neurólogo en la somnología. El grueso de este capítulo sobre la enfermedad del sueño lo ocupan el TCFR y las α -sinucleinopatías, como la EP, la DCL o la AMS, que condicionan importantes cambios a nivel clínico y polisomnográfico. Algunos de estos cambios resultan típicos y, por ende, su conocimiento puede orientarnos en el diagnóstico, por ejemplo a la hora de diferenciar entre una α -sinucleinopatía o una taupatía, y es esencial para optimizar el tratamiento. También deben revisarse otras entidades, como la EA; esta no genera cambios muy específicos en el sueño, pero es necesario conocer su influencia, sobre todo a nivel de los ritmos circadianos, para manejar tan prevalente enfermedad. Un último capítulo dentro de las enfermedades degenerativas lo constituyen las enfermedades priónicas, como el IFF.

Trastorno de conducta de fase REM

El TCFR fue descrito por primera vez en 1986 por Schenk y Mahonwald¹. En 1990 fue publicado en la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) con unos criterios clínicos bien establecidos, que fueron actualizados en la ICSD-2² y el *Manual for Scoring of Sleep and Associated Events* (AASM)³. Sin embargo, este trastorno tuvo precedentes observacionales de lujo en el *Don Quijote* de Cervantes (1605) o en *The Physiology of Taste* de Brillat-Savarin (1825)⁴.

Generalmente, afecta a personas por encima de los 50 años y muestra una fuerte preferencia por el varón. La prevalencia en la población general es desconocida. La clínica típica consiste en conductas motoras vigorosas, debido a que el sueño REM pierde su atonía fisiológica, representativas de un contenido onírico desagradable. Las conductas pueden ir desde simples sacudidas no propositivas de cara, cuello, cabeza, tronco, extremidades o de todo el cuerpo hasta movimientos complejos del tipo señalar, gesticular, dar puñetazos y patadas o tirar cosas

de la mesita de noche. Suelen aparentar con frecuencia una situación de lucha. No es raro que se acompañen de gritos, gemidos, sollozos, llantos, risas o de lenguaje más o menos estructurado y comprensible. Es raro que el paciente abandone la cama y deambule. Los sueños, típicamente, son desagradables o angustiosos, como persecuciones, robos, peleas, agresiones o ataques de personas desconocidas o animales. La existencia de un correlato emocional entre las conductas y el contenido onírico nos sugiere la existencia de una implicación del sistema límbico en el proceso. Normalmente, los episodios suelen ocurrir en la segunda mitad de la noche, cuando los periodos de sueño REM van ganando en representatividad. El episodio más florido suele ser el que acontece en el último periodo de sueño REM, a veces ya bien entrada la mañana. Ocasionalmente, en pacientes con narcolepsia o enfermedades neurodegenerativas como AMS, pueden verse en siestas o en periodos de sueño diurno. Además de la referida implicación del sistema límbico, la fisiopatología nos lleva a una afectación pontomesencefálica, responsable de la pérdida de la atonía de la musculatura somática que se considera fisiológica en el sueño REM. Los criterios diagnósticos de TCFR recogidos en la ICSD-2 combinan características clínicas y polisomnográficas (Tabla 1).

Como puede observarse, el sueño REM sin atonía es un criterio absoluto para el diagnóstico. Esto significa la presencia sostenida (actividad tónica) y/o transitoria (actividad fásica) de actividad muscular durante el sueño REM. Sin embargo, no existen referencias

TABLA 1. Criterios diagnósticos de TCFR según la ICSD-2²

Sueño REM sin atonía en el PSG.

Al menos uno de los siguientes:

- Historia de conductas disruptivas, lesivas o potencialmente lesivas relacionadas con el sueño (p. ej., conductas representativas de determinado contenido onírico).
- Conductas anormales durante el sueño REM documentadas mediante un registro polisomnográfico.

Ausencia de actividad epileptiforme durante las fases de sueño REM, a menos que el TCFR pueda distinguirse claramente de una crisis epiléptica concurrente relacionada con el sueño REM.

El trastorno del sueño no se explica mejor por otro trastorno del sueño, neurológico o médico, o por el uso de medicamentos o de otras sustancias.

claras de cómo debe cuantificarse ni cuál es el punto de corte para considerar patológica la falta de atonía. El AASM³ recomienda lo siguiente para codificar un TCFR en el polisomnograma (PSG):

- Actividad tónica: al menos el 50% de una época de sueño REM, de 30 s, con la amplitud electromiográfica (EMG) del mentón mayor que la mínima amplitud de NREM.
- Actividad fásica: dividida una época de sueño REM de 30 s en 10 miniépocas consecutivas de 3 s, al menos cinco (50%) contienen descargas de actividad muscular transitoria. En el TCFR, las descargas de actividad muscular transitoria excesiva son de 0,1 a 5,0 s

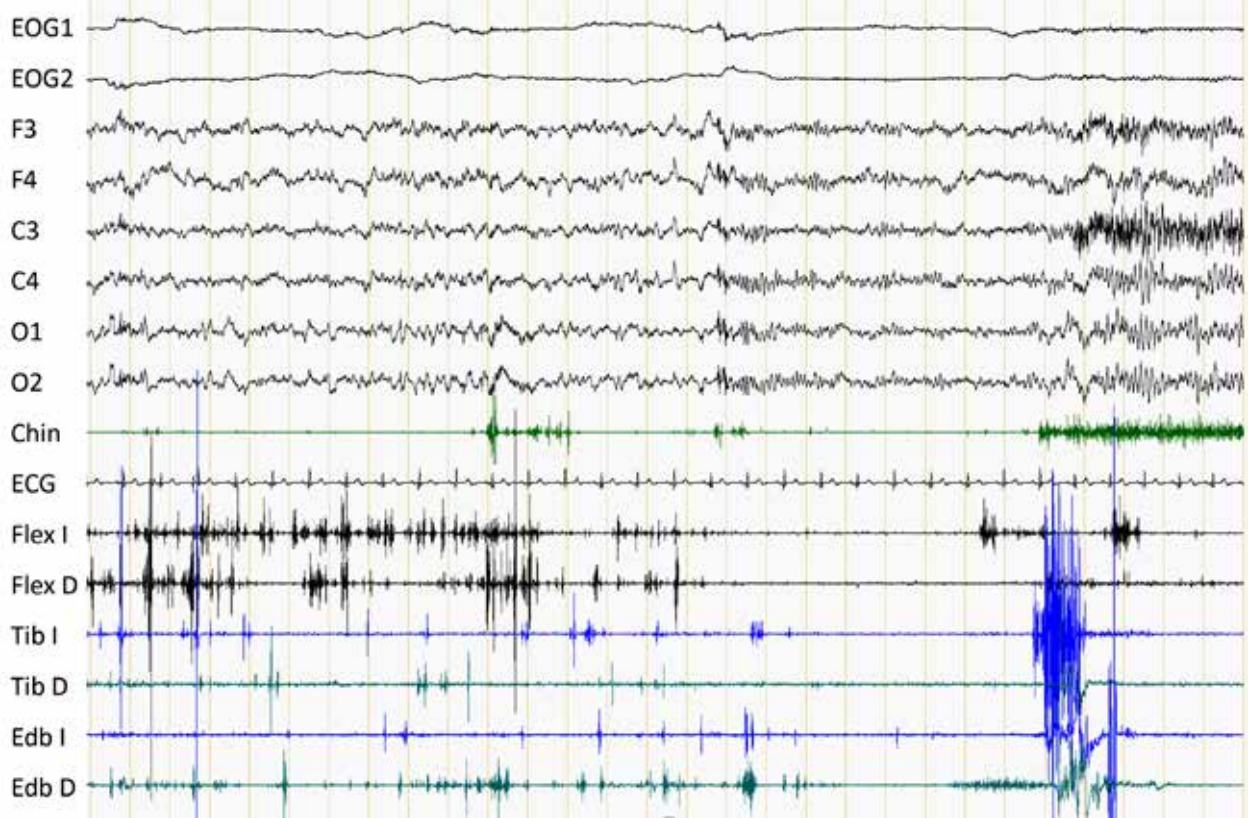


FIGURA 1. Aumento fásico de la actividad EMG en el mentón y las extremidades, en una época (30 s) de sueño REM, compatible con un TCFR. Al final de la época sobrevienen una sacudida y un despertar caracterizado por un aumento del tono EMG en el mentón y ritmo α (8 Hz) en el EEG. EOG: electrooculograma; F: derivaciones del EEG frontales; C: derivaciones del EEG centrales; O: derivaciones del EEG occipitales; Chin: EMG en mentón; ECG: electrocardiograma; Flex: EMG de flexores superficiales de los dedos; Tib: EMG de tibiales anteriores; Edb: EMG de *extensor digitorum brevis*; I: izquierdo; D: derecho.

de duración y al menos cuatro veces mayores en amplitud que la actividad EMG de base (Fig. 1).

El *Sleep Innsbruck Barcelona Group* propuso en 2012 unos valores normativos distintos para la valoración EMG del sueño REM y su aplicación diagnóstica al TCFR. Valorando a 30 pacientes con TCFR (en 15 casos idiopático [TCFRi] y en 15 casos asociado a EP), llegaron a la conclusión de que para el diagnóstico de TCFR es necesario valorar cualquier tipo de actividad

EMG (tónica y/o fásica) del mentón y actividad EMG fásica de los músculos flexores superficiales de dedos, derecho e izquierdo, con un punto de corte del 32% cuando se emplean miniépocas de 3 s⁵.

Entre las enfermedades coexistentes con el TCFR están la narcolepsia⁶⁻⁸ y, sobre todo, las enfermedades neurodegenerativas⁹. Respecto a la narcolepsia, cabe decir que el TCFR está presente en el 7-36% de los casos, suele presentarse a una edad bastante más precoz que el TCFRi, es más probable

que ocurra en las formas de narcolepsia con cataplejía y probablemente se relacione con un descontrol motor del sueño REM debido a la disfunción del sistema hipocretinérgico y/o dopaminérgico. El dato más importante del TCFRi es que puede preceder en años el desarrollo de una α -sinucleinopatía: EP, DCL o AMS. El TCFR está presente en el 30-50% de los pacientes con EP, en el 50-80% de los pacientes con DCL¹⁰ y en el 80-95% de los pacientes con AMS¹¹. Diversos estudios se han centrado en identificar a aquellos sujetos con TCFRi susceptibles de desarrollar estos procesos, por ejemplo con pruebas de medicina nuclear (*Dopamine Transporter Imaging*, DaTSCAN), sonografía transcraneal buscando una hiperecogenicidad de la sustancia negra u olfatometría. El TCFRi podría ser uno de los marcadores tempranos más específicos del desarrollo de una α -sinucleinopatía, y la identificación de los sujetos en riesgo o en fase prodrómica podría llevar a un seguimiento más estrecho, al uso de tratamientos precoces o, una vez disponibles, al empleo de terapias neuroprotectoras. La afectación de estructuras del tronco del encéfalo (TE) previas a la sustancia negra, como parece acontecer si observamos que el TCFRi precede a los síntomas y signos motores incluso en años, encaja dentro de las fases anatomopatológicas de la EP de Braak¹². No obstante, hay casos de inicio concomitante o en que el TCFR se expresa con posterioridad a los síntomas y signos motores. En el Hospital Clínico de Barcelona se sigue una cohorte de 44 pacientes reclutados entre 1991-2003 con TCFRi y, en 2013, más de

una década después, el 82% (36 pacientes) había desarrollado un síndrome neurodegenerativo bien definido (16 EP, 14 DCL, 1 AMS y 5 deterioro cognitivo leve). La tasa de libertad de enfermedad neurológica desde el diagnóstico de TCFRi fue del 65,2% a los cinco años, del 26,6% a los 10 años y del 7,5% a los 14 años. Pero, yendo más allá, cuatro de los pacientes libres de enfermedad neurológica que se habían sometido a estudios de imagen y test de olfacción mostraron una captación reducida en el DaTSCAN, y de estos, dos mostraron una afectación de los test de olfacción y uno mostró una hiperecogenicidad de la sustancia negra en la sonografía transcraneal. Tres casos con diagnóstico *premortem* de EP idiopática y DCL fueron confirmados anatomopatológicamente al mostrar cuerpos de Lewy ampliamente distribuidos en el cerebro y agregados de α -sinucleína en el sistema nervioso periférico en un caso. En los tres casos se demostró pérdida neuronal y enfermedad Lewy en los núcleos del TE que regulan la atonía muscular del sueño REM.

No obstante, aunque con mucha menor frecuencia, el TCFR se identifica en enfermedades degenerativas no sinucleinopáticas, mayoritariamente en taupatías (con una prevalencia global estimada en estas menor del 10%), como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la EA. También es habitual en la EP secundaria a mutaciones en el gen de la parkina, que característicamente no presenta cuerpos de Lewy y puede verse en las ataxias espinocerebelosas. La sorprendente baja frecuencia del TCFR en la PSP se debe a la afectación masiva del

TE, especialmente del tegmento pedunculo-pontino, que evita que se genere sueño REM, por lo que la alteración del tono muscular carece de trascendencia clínica.

El TCFR debería diagnosticarse, si fuese posible, con vídeo-PSG, sobre todo el TCFRi, por las consecuencias que conlleva como heraldo de una α -sinucleinopatía. La expresividad clínica del TCFR puede variar de una noche a otra y, además, este puede coexistir con otras alteraciones, como síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), MPP y alucinaciones nocturnas. La historia clínica debe realizarse en presencia del cónyuge o cuidador que haya visto al paciente dormir. No es infrecuente que los pacientes no recuerden sus sueños a la mañana siguiente. Las manifestaciones clínicas pueden confundirse o solaparse con diversos trastornos con los que debe establecerse el diagnóstico diferencial:

- Parasomnias NREM, como sonambulismo o terrores nocturnos del adulto, revisadas en este mismo número de la revista. Estas debutan a edad mucho más temprana, no tienen prevalencia de género, ocurren en el primer tercio de la noche y tienen mucha mayor frecuencia de conductas del tipo caminar o correr.
- Crisis epilépticas nocturnas del lóbulo frontal o temporal.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño con despertares agitados, a veces violentos, que recuerdan al TCFR¹³. Ambos trastornos presentan una mayor prevalencia en varones y en la edad media de la vida, y no es raro que

coexistan. Evidentemente, este pseudo-TCFR se resolverá con el tratamiento con CPAP.

Hemos de tener en cuenta que los anti-depresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], de serotonina y noradrenalina [ISRSN] y los tricíclicos), los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), biperideno, el abuso de cafeína, bisoprolol o carbamacepina, pueden generar de forma aguda un TCFR o agravarlo. Asimismo, determinadas lesiones del TE en el contexto de esclerosis múltiple, ictus o malformación de Arnold-Chiari podrían asociarse a TCFR.

Los criterios para tratar un TCFR son minimizar el riesgo de causar lesiones propias o a la pareja (para ello se debe controlar el medio donde el sujeto duerme, incluso con la colocación de medidas de sujeción como barandas) o reducir la angustia que pueden generar los sueños desagradables. Debe considerarse que uno de los problemas de los pacientes con TCFR es que se causan lesiones o las causan a su pareja, como ha sido observado casi en el 80% de los casos, llegando incluso a hematomas subdurales o roturas esplénicas. Hasta la fecha, no existen estudios aleatorizados, doble ciego, prospectivos y controlados con placebo que valoren la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos en el TCFR. La terapia más habitualmente empleada, tanto en las formas idiopáticas como en las sintomáticas, es clonazepam a dosis bajas (0,5-2 mg) al ir a dormir, que puede alcanzar una eficacia próxima al 90%^{4,11}. Los problemas son su capacidad sedativa, su

potencial riesgo para empeorar los trastornos respiratorios del sueño, la incontinencia urinaria y la impotencia. Por ello, se comenzó a valorar la melatonina como coadyuvante, que permitiría reducir las dosis de clonazepam¹⁴. No existen evidencias de que funcionen otras benzodiacepinas o los neurolépticos.

STATUS DISSOCIATUS

El *status dissociatus* (SD)¹⁵ se caracteriza por un cuadro clínico complejo consistente en conductas relacionadas o representativas de contenidos oníricos, altamente similares al TCFR llevado a su grado extremo, que se alternan o solapan con periodos de vigilia y otras conductas del sueño. El PSG muestra una mezcla de fases de vigilia, sueño NREM y sueño REM, pero con patrones que no se corresponden completamente con los marcadores estándar de cada una de estas fases. Se hace difícil diferenciar la vigilia del sueño y las distintas fases del sueño entre sí, y, por ejemplo, pueden verse conductas típicas de TCFR en fases de sueño tipificadas como NREM. Existen modelos animales de SD que son el resultado de manipular o lesionar el tálamo, el hipotálamo o el TE¹⁶. Digamos, como curiosidad, que la disociación de estados en animales puede ser espontánea, como sucede en el vuelo de determinados pájaros o en el sueño unihemisférico de los delfines nariz de botella. El SD en humanos se ha descrito ante diversas situaciones patológicas, entre las que destacan la EP, la AMS, determinadas lesiones del TE y el IFF^{2,16,17}.

SUEÑO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los trastornos del sueño suponen una de las manifestaciones no motoras más frecuentes e incapacitantes de la EP. Suelen ser un motivo de consulta frecuente, ya que su prevalencia oscila entre el 72 y el 98% de los pacientes¹⁸⁻²¹. Muchas de las zonas patológicamente afectadas en la EP son importantes en los mecanismos de generación o regulación del sueño, lo que explica esta importante asociación. Se ha descrito la presencia de pérdida neuronal con cuerpos de Lewy en *locus coeruleus*, núcleo pedunculopontino, núcleo dorsal del vago, neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, hipotálamo, formación reticular ascendente y núcleo dorsal del rafe, que son áreas con implicación en la génesis y promoción del sueño²². Los trastornos del sueño son más frecuentes e intensos a medida que la neurodegeneración y los síntomas y signos motores progresan y se añaden más tratamientos. De hecho, los pacientes diagnosticados de *novo* y sin tratamiento muestran una prevalencia de trastornos del sueño similar a la población general, con la excepción del TCFR²³.

El insomnio de conciliación y de mantenimiento es el trastorno del sueño más frecuente en la EP. La prevalencia oscila entre el 40 y el 90%. A veces, la rigidez, la acinesia o el temblor (que característicamente desaparece en el sueño) pueden influir en la conciliación al inicio del sueño o en los despertares intrasueño. En los insomnios de conciliación, debemos considerar la existencia de

ansiedad, síndrome de piernas inquietas (SPI), *punding* (conductas sin sentido y repetitivas) por agonistas dopaminérgicos (AD) o discinesias por levodopa; en los insomnios de mantenimiento, la acinesia nocturna y la nicturia; y en los de despertar precoz, la depresión y la distonía matinal en *off*. Hay que considerar que el SAOS, los MPP y el TCFR no suelen causar despertares prolongados. Existe una serie clásica que nos habla de la prevalencia de los problemas asociados al insomnio¹⁹: nicturia (79%), dificultad para girarse en la cama (65%), espasmos dolorosos en las piernas (55%), sueños vívidos y pesadillas (48%), distonía de las extremidades (34%), dolor de espalda (34%), mioclonías de las piernas (33%) y alucinaciones visuales (16%). Además, se deben considerar la sialorrea y las alteraciones de la termorregulación. El origen de la nicturia, que afecta a dos tercios de los pacientes, es multifactorial. No obstante, siempre debe descartarse la asociación con SAOS, que al inducir cambios de la presión intratorácica fomenta la liberación de péptido atrial natriurético, aumentando el volumen de la diuresis y alertando al enfermo de la repleción vesical debido a la fragmentación del sueño. Además de limitar el consumo nocturno de líquidos, pueden funcionar oxibutinina, tolterodina, solifenacina y terazosina, pero también los AD, sobre todo rotigotina, o la levodopa de liberación prolongada.

Las terapias dopaminérgicas mejorarán la calidad global del sueño porque suplementan la degeneración de los sistemas dopaminérgico mesocorticolímbico (regula el ciclo sueño-vigilia) y nigroestriatal (responsable

de los síntomas de rigidez, bradicinesia y temblor). No obstante, debe tenerse en cuenta una serie de pautas a la hora de optimizar el tratamiento. Por un lado, es conveniente separar la administración de los agentes dopaminérgicos de liberación inmediata 1-2 h del inicio del sueño, especialmente cuando se administran a dosis altas y en las fases precoces del tratamiento, porque pueden aumentar su latencia de inicio o su fragmentación^{18,24}. Sin embargo, encontrar el equilibrio es difícil, ya que si el efecto del tratamiento no se mantiene durante toda la noche, pueden reaparecer los síntomas y motivar despertares. Por ello, siempre que sea posible, se deben emplear AD o levodopa de liberación prolongada, o, en situaciones avanzadas, apomorfina subcutánea en perfusión continua o infusión intraduodenal de levodopa en gel^{25,26}. La estimulación cerebral profunda (ECP) también se asocia con una mejoría subjetiva de la calidad del sueño y una mejor arquitectura hipócnica. El origen de estos cambios con la ECP debe ser multifactorial por la mejoría de los síntomas motores, la reducción de la medicación dopaminérgica y la mejoría de la ansiedad y la depresión^{27,28}. La levodopa de liberación prolongada, a dosis baja, generará somnolencia al estimular los autorreceptores presinápticos D2 y, a dosis altas, insomnio al estimular los receptores D1 postsinápticos^{18,24}. La selegilina administrada después del mediodía, por su metabolización a anfetaminas, puede provocar insomnio de conciliación o mantenimiento. La amantadina también se comporta como un estimulante. Algunos antidepresivos

(fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, duloxetina o reboxetina) pueden tener efectos estimulantes y podrían ser sustituidos por otros de efecto sedativo (imipramina, amitriptilina, trazodona o mirtazapina). La amitriptilina y la toxina botulínica pueden ser beneficiosas para la sialorrea. Otros factores a tener en cuenta son la génesis de conductas hipermotoras del tipo discinesias por los agentes dopaminérgicos y los trastornos psiquiátricos (alucinaciones o delirios), el trastorno del control de los impulsos, el *punding* y el uso compulsivo de la terapia dopaminérgica o síndrome de disregulación dopaminérgica por los AD²⁹. Todo esto, cuando influye en la calidad del sueño y si la situación del paciente lo permite, puede resolverse disminuyendo las dosis nocturnas o empleando dosis bajas de neurolépticos atípicos de tipo quetiapina. La melatonina puede beneficiar la calidad del sueño de los pacientes con EP sin influir en los síntomas motores³⁰. El resto de medidas del insomnio son las mismas que las del insomnio primario.

Un concepto importante es que el sueño puede ser beneficioso (*sleep benefit*) para mejorar los síntomas y signos parkinsonianos, quizás por promover el pico circadiano matinal de dopamina. Este beneficio del sueño puede ser particularmente manifiesto en pacientes afectados de EP de inicio precoz, como en las mutaciones recesivas de la parkina (*PARK2*).

La somnolencia diurna excesiva (SDE) es más frecuente en pacientes con EP que en controles²⁰ y parece asociarse con el progreso de la neurodegeneración, pues su prevalencia crece a medida que la enfermedad

progresas, y con la presencia de deterioro cognitivo³¹. Su frecuencia oscila entre el 15 y el 51% de los casos de EP tratada, pues, aunque es intrínseca a la enfermedad y puede existir sin una grave disrupción del sueño, se asocia al tratamiento dopaminérgico²¹. Las medidas empleadas para medir el grado de somnolencia, como la escala de Epworth, pueden predecir la SDE y los ataques de sueño, incluso antes de que comiencen a hacer mella clínicamente. La depresión asociada a la EP se ha relacionado con SDE. Pero en esta también pueden influir las benzodiacepinas, los antidepresivos sedativos, los neurolépticos, los antihistamínicos y, como se ha comentado, los fármacos dopaminérgicos. Se ha demostrado que estos –más los AD que la levodopa– se asocian a los dos fenotipos con los que la SDE puede manifestarse: ataques de sueño y SED continua. Los ataques de sueño se describen como una somnolencia irresistible, sin previo aviso o con un pródromo tan breve que no permite tomar medidas protectoras, ocasionando accidentes, por ejemplo de tráfico. Su prevalencia puede llegar al 32%. No obstante, hay quien los niega, justificando que son pacientes tan acostumbrados a su estado «narcótico» que no se aperciben de que se duermen. Se han demostrado en el 3% de los pacientes tratados con levodopa, en el 5% de los tratados con AD y en el 7% de los tratados con ambos. No se deben considerar como causa de SED el SPI, los MPP ni el TCFR. Se cuestiona la existencia de un fenotipo narcolepsia-like, y, de hecho, la EP se incluye entre las causas de narcolepsia sin cataplejía

debida a condición médica de la ICSD-2. Estudios anatomopatológicos han demostrado cuerpos de Lewy en neuronas hipocretinérgicas³² y pérdida de estas conforme avanza la EP³³. La hipocretina medida a nivel ventricular en pacientes sometidos a ECP o *post-mortem* está disminuida respecto a los controles. Sin embargo, si la determinamos rutinariamente con una punción lumbar, no se muestra disminuida. Esto puede deberse a que realmente el líquido cefalorraquídeo lumbar no muestre fielmente la pérdida de neuronas hipocretinérgicas observada en los estudios anatomopatológicos o, lo que es más plausible, que la pérdida de estas neuronas no llegue al dintel necesario de una pérdida > 70% para que se exprese la enfermedad, como ocurre en la narcolepsia primaria³⁴. El modafinilo no se ha mostrado eficaz frente a placebo para tratar la SDE de la EP³⁵. Sí parece funcionar el oxibato sódico³⁶, administrado de manera nocturna, porque aumenta la proporción de sueño de onda lenta y mejora la SDE y la fatiga.

El SAOS no parece ser más prevalente en la EP (índice de apneas-hipopneas [IAH] $\geq 5/h$: 27-54% e IAH $\geq 30/h$: 4-10%) que en la población general (IAH $\geq 5/h$: 47% e IAH $\geq 30/h$: 6%). No obstante, al ser en cualquier caso una enfermedad muy frecuente y la causa número uno de SED, siempre debe tenerse en cuenta. El SAOS en la EP no se modifica con la terapia dopaminérgica. Se rige por los mismos principios terapéuticos que en los casos primarios. En la EP no hay apneas centrales, lo que supone la indemnidad de los centros respiratorios.

Ya se ha comentado de forma larga y extensa el TCFR, pero añadamos aquí que su presencia podría asociarse a un fenotipo rígido-acinético, a alteraciones autonómicas y al desarrollo de deterioro cognitivo^{37,38}.

No se conoce si existe una asociación clara entre SPI y EP. En cualquier caso, el SPI no se asocia a cambios en la calidad de vida³⁹. La especificidad de los cuatro criterios mayores del SPI es del 85%. Los calambres musculares del sueño, las discinesias o el fenómeno de *wearing-off* con temblor y rigidez de la EP podrían llevar a falsos positivos diagnósticos de SPI. Así, se supone que este se presenta en el 20-25% de los pacientes con EP frente al 5-10% de la población general. No obstante, la prevalencia real del SPI en la EP es difícil de estimar por el uso de AD, tratamiento de elección del primero. Se conoce que, de forma dosis dependiente y en relación con el mayor tiempo de uso, los AD pueden dar lugar a un aumento paradójico de los síntomas de tipo SPI, denominado fenómeno de aumento y que podría explicar en parte la prevalencia elevada de SPI en la EP. Este fenómeno de aumento en relación con los AD, que suele ser la norma con la levodopa, recuerda en parte a las discinesias motoras de la EP. Dado el difícil diagnóstico del SPI en la EP, cada día se hace más necesaria la definición de unos criterios clínicos diagnósticos en esta asociación. Por otra parte, hay una serie de datos contrarios a la asociación SPI-EP:

- Si en la EP el sistema dopaminérgico que se afecta es el nigroestriado (D9), en el SPI se ha sugerido que es el diencefaloespinal (A11)^{40,41}.

- En la EP se constata un aumento de los depósitos de hierro a nivel de la sustancia negra, mientras que en el SPI están disminuidos. Hay que recordar que el hierro es un cofactor necesario para la tirosina hidroxilasa en la síntesis de dopamina a partir de levodopa. En el SPI existe un aumento de la síntesis y acúmulo extracelular de dopamina. Por ello, el transportador de la dopamina (DAT) y la actividad de los receptores D2-like está disminuida y, en general, el tono central dopaminérgico. Así, se postula un papel protector de los AD, que funcionan a dosis bajas, frente a la sobreproducción de dopamina.
- No existe asociación entre los polimorfismos que predisponen a SPI (BTBD9, MAP2K5-LBXCOR1 y MEIS1) y la EP.
- Además, los pacientes con SPI no parecen desarrollar EP. Los MPP son el equivalente motor del SPI, pero con mucha frecuencia se presentan sin que exista este. Estos suelen ser más frecuentes en los procesos neurodegenerativos, entre los cuales se halla la EP. De hecho, presentan por ejemplo una coexistencia del 70% con el TCFR, si situamos el punto de corte en un índice ≥ 10 por hora de sueño. El tratamiento del SPI en la EP es difícil; además de las medidas de higiene del sueño, puede contemplarse aumentar la dosis de AD o cambiar a uno de acción prolongada, pregabalina o terapia con hierro oral si la ferritina es ≤ 50 $\mu\text{g/l}$.

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS: COREAS

En la corea de Huntington y la neuroa-cantocitosis las manifestaciones coreicas persisten durante el sueño, sobre todo en las fases superficiales (N1 y N2) del sueño NREM, aunque con disminución de su amplitud, duración y frecuencia. Esto conlleva esperadas consecuencias en la eficiencia y la arquitectura del sueño. Las típicas vocalizaciones y automutilaciones de la neuroa-cantocitosis también pueden presentarse durante el sueño.

ESTRIDOR LARÍNGEO Y ATROFIA MULTISISTÉMICA

La AMS es el cuadro neurodegenerativo con más funestas consecuencias sobre el sueño. Puede incluso afectar a su modulación circadiana. Estos pacientes presentan con frecuencia MPP y el TCFR es prácticamente una constante. Es importante mencionar que el TCFR es poco frecuente en el fallo autonómico puro (una de las tres variantes fenotípicas de AMS), lo que ofrece una posible vía de diferenciación. El problema de sueño más específico de la AMS es el estridor laríngeo. Se trata de un sonido del tipo ronquido, silbante o piante, que puede ser debido tanto a una parálisis atrofica de los músculos abductores laríngeos como a una hiperactividad, descrita como distónica, de los adductores. El estridor puede ser el primer y único signo de la enfermedad. Su presencia puede amenazar la vida de estos pacientes al asociarse con muerte súbita nocturna. La probabilidad

puede reducirse –nunca eliminarse completamente– con el uso de CPAP o, en los casos más graves y con presencia diurna, con una traqueostomía⁴².

SUEÑO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque los pacientes con EA son susceptibles de presentar diversos tipos de trastornos como insomnio, hipersomnia o SAOS (prevalencia del 33-53%), que progresan a medida que la enfermedad avanza, interesa destacar las alteraciones del ritmo circadiano vigilia-sueño con episodios de agitación cíclica, conocidos como síndrome de la puesta de sol (*sundown syndrome*), y la actividad motora nocturna excesiva, a veces en forma de deambulación con riesgo de caídas. Muchas de las alteraciones del sueño de estos pacientes tienen que ver con el defecto colinérgico por afectación del núcleo basal de Meynert, que podría ser el responsable del característico enlentecimiento en el electroencefalograma (EEG) en vigilia y sueño REM, al que se suma la afectación del sistema noradrenérgico. Estas alteraciones en el EEG a veces se han usado para distinguir la EA de la pseudodemencia depresiva, que no las presenta. El fenómeno de puesta de sol es un síndrome de agitación nocturna cíclico con inversión del esquema de sueño, esto es, vigilia por la noche y somnolencia durante el día. Supone una de las causas más frecuentes de institucionalización. Las frecuentes alteraciones del ritmo circadiano en la EA se explican por las alteraciones del reloj biológico

(residente en el núcleo supraquiasmático) y de la glándula pineal (responsable de la secreción de melatonina), recordando que ambos están conectados a través del eje retina-supraquiasmático-pineal. Por ello, dos de las vías de investigación terapéutica son la terapia lumínica (exposición matinal a luz de intensidad ambiental) y la suplementación con melatonina, que buscan restaurar las alteraciones circadianas, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en el segundo caso, si bien los resultados son contradictorios.

INSOMNIO FAMILIAR FATAL

El IFF es una enfermedad priónica que cursa con insomnio progresivo, degeneración de las fases del sueño, pérdida del ritmo circadiano, hiperactividad autonómica simpática, anomalías neuroendocrinas, alteraciones cognitivoconductuales y signos motores como ataxia y mioclonías. Este cuadro clínico, a veces denominado *agrypnia excitata*, puede verse también en la corea de Morvan (forma de encefalitis límbica autoinmune) y en el *delirium tremens*. Al inicio del proceso, los pacientes muestran somnolencia, pero son incapaces de alcanzar un sueño profundo y reparador. La enfermedad suele comenzar en edades medias de la vida, entre la quinta y la séptima décadas, aunque se han descrito casos precoces. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, si bien se han descrito casos esporádicos y se discute su transmisibilidad. La mutación es idéntica a la forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Consiste en la sustitución de aspargina por ácido aspártico en el *locus* 178 de la proteína priónica (PrP), codificada por el gen *PRNP*, localizado en el cromosoma 20. Que se exprese como IFF o como ECJ depende del polimorfismo en el alelo mutado a nivel del *locus* 129: si es metionina, se expresa como IFF y si es valina, como ECJ. Al igual que en otras enfermedades priónicas, se produce una acumulación patológica de una isoforma de la PrP resistente a las caspasas. La degeneración del IFF es más selectiva –comienza por el tálamo– que en otras enfermedades priónicas. En las fases presintomáticas, a veces precediendo al resto de síntomas más de 12 meses, se observa un hipometabolismo talámico y una pérdida de los husos de sueño y de los complejos K. El PSG muestra una ausencia total de estadios de sueño profundo y cortos periodos de sueño REM que van de segundos a minutos, sin atonía muscular y con representación conductual de los sueños, con movimientos y gesticulaciones complejas, junto con mioclonías. El pronóstico es inexorablemente fatal en una media de 18 (7-72) meses. Se ha sugerido cierta mejoría clínica con γ -hidroxibutirato^{43,44}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schenck CH, Bundie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9(2):293-308.
2. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2.^a ed. Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
3. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1.^a ed. Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
4. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: Clinical, development, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002;25(2):120-38.
5. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al. Normative EEG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35(6):835-47.
6. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med*. 2005;6(3):253-8.
7. Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merritt S, Williams A. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients. *Sleep Med*. 2009;10(6):641-5.
8. Nevssimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8(7-8):784-6.
9. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology and idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):443-53.
10. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094-7.
11. Boebe BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*. 2007;130(Pt 11):2770-88.
12. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder (RBD). *Sleep Med*. 2005;28(2):203-6.
13. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
14. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2010;19(4):591-6.
15. Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*. 2005;437(7063):1279-85.
16. Lugaresi E, Tobler I, Gambetti P, Montagna P. The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol*. 1998;8(3):521-6.
17. Vetrugno R, Alessandria M, D'Angelo R, et al. Status Dissociatus evolving from REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med*. 2009;10(2):247-52.
18. Nausieda PA. Sleep in Parkinson's disease. En: Koller WC, ed. *Handbook of Parkinson's disease*. Nueva York: Marcel Dekker; 1992. p. 451-67.
19. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neurol Pharmacol*. 1988;11(6):512-9.
20. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(4):280-5.
21. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(6):895-9.
22. Dickson D. Neuropathology of parkinsonian disorders. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 4.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 256-69.

23. Carter J, Carroll S, Lannon MC, et al. Sleep disruption in untreated Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(Suppl 1):220.
24. Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following l-dopa administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1971;12(2):397-406.
25. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(14):1108-15.
26. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011;26(1):90-9.
27. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic stimulation. *Neurology*. 2000;55(11):1732-4.
28. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):661-4.
29. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64(Suppl 2):S93-100.
30. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2007;254(4):459-64.
31. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72(15):1296-300.
32. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 6):1577-85.
33. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 6):1586-95.
34. Compta Y, Santamaría J, Ratti L, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 12):3308-17.
35. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1636-9.
36. Ondo WG, Perkins T, Swick T, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1337-40.
37. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1117-21.
38. Vendette M, Gagnon JF, Décary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007;69(19):1843-9.
39. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(13):1912-6.
40. Barraud Q, Obeid I, Aubert I, et al. Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate. *PLoS One*. 2010;5(10):e13306.
41. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006;67(1):125-30.
42. Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E, et al. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology*. 2004;63(5):930-2.
43. Lugaresi E, Tobler I, Gambetti P, Montagna P. The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol*. 1998;8(3):521-6.
44. Krasnianski A, Barti M, Sanchez Juan PJ, et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol*. 2008;63(5):658-61.