

El insomnio en las principales enfermedades neurológicas: aspectos clínicos y terapéuticos

Hernando Pérez Díaz

Resumen

Este trabajo revisa la frecuencia, causas, diagnóstico y tratamiento del insomnio en las principales enfermedades neurológicas. La enfermedad de Parkinson es el paradigma del proceso neurológico que más promueve trastornos del sueño. Puede observarse insomnio en el 40-90% de los pacientes. Son posibles explicaciones el mal control de los síntomas motores durante el sueño, el síndrome de las piernas inquietas (que alcanza una prevalencia del 20-25%) y la nicturia. El 43% de los pacientes con epilepsia desarrollará insomnio, no siempre debido a fármacos antiepilepticos. La demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer pueden presentar episodios confusionales, alucinaciones visuales o agitación nocturna y, consecuentemente, insomnio. Algunas cefaleas, como la migraña y la cefalea en racimos, entre otras, tienen una relación bidireccional con el sueño: las crisis con frecuencia se presentan durante el sueño y, a su vez, un sueño inestable puede empeorar el curso de la cefalea. En las enfermedades neuromusculares destaca la predisposición al insomnio de la esclerosis lateral amiotrófica (atragantamientos por saliva, calambres musculares u ortopnea) y la polineuropatía diabética (síndrome de piernas inquietas, dolor neuropático y mialgias). Respecto a los tratamientos, se utilizan medicamentos sintomáticos específicos de cada enfermedad para mejorar la calidad del sueño. Además, la melatonina de acción prolongada muestra eficacia en la mejora de la calidad de sueño en varias de las enfermedades revisadas.

Palabras clave: Insomnio. Parkinson. Epilepsia. Alzheimer. Lewy. Cefalea.

Abstract

This study reviews the frequency, causes, diagnosis and treatment of insomnia in the main neurological diseases. Parkinson's disease is the paradigm of the neurological process that most promotes sleep disorders. Insomnia can be observed in 40 to 90% of patients. Possible explanations are: poor control of motor symptoms during sleep, restless legs syndrome (which reaches a prevalence of 20-25%) and nocturia. 43% of patients with epilepsy will develop insomnia, not always due to antiepileptic drugs. Lewy body dementia and Alzheimer's disease can present episodes of confusion, visual hallucinations or night agitation and, consequently, insomnia. Some headaches, such as migraine and cluster headache, among others, have a bidirectional relationship with sleep: seizures often occur during sleep and, in turn, an unstable sleep can worsen the course of the headache. Amongst neuromuscular diseases, the predisposition to insomnia of amyotrophic lateral sclerosis (saliva asphyxia, muscle cramps or orthopnea) and diabetic polyneuropathy (restless legs syndrome, neuropathic pain and myalgia) stands out. Regarding the treatments used, specific symptomatic medications of each disease are used to improve the quality of sleep. In addition, long-acting melatonin shows efficacy in improving sleep quality in several of the diseases reviewed. (Kranion. 2019;14:153-9)

Corresponding author: Hernando Pérez Díaz, hperezdiaz@yahoo.es

Key words: Insomnio. Parkinson. Epilepsia. Alzheimer. Lewy. Headache.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño en general y los insomnios en particular son frecuentes en los principales grupos de enfermedades neurológicas. Su reconocimiento y tratamiento adquieren gran importancia, pues suele existir una relación bidireccional entre el insomnio y la enfermedad neurológica asociada. Este trabajo revisa la frecuencia, causas, diagnóstico y tratamiento del insomnio en las enfermedades neurológicas donde más incide: enfermedad de Parkinson (EP), coreas, epilepsia, Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), migraña y otras cefaleas, esclerosis lateral amiotrófica y polineuropatía diabética.

INSOMNIO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP representa el paradigma de la enfermedad neurológica más influyente, y en ocasiones devastadora, respecto al sueño. Los trastornos del sueño aumentan en frecuencia e intensidad a medida que la degeneración y los síntomas 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 excepción del trastorno de conducta de fase REM (TCFR). Debemos tener presente el concepto de beneficio del sueño, que significa la mejoría sobre los síntomas motores de un buen sueño, y preguntar y abordar en todo paciente este importante capítulo de los síntomas no motores de la EP (Tabla 1).

En la EP, el insomnio presenta una prevalencia, según las series, del 40-90%^{1,2}. Es fundamental

determinar el momento de la noche en que aparece, pudiendo distinguirse entre: insomnio de conciliación, insomnio de mantenimiento y despertar precoz.

Insomnio de conciliación

Un insomnio de conciliación es más propio de los estados de ansiedad, pudiendo ser un insomnio psicofisiológico típico, pero debemos necesariamente descartar un síndrome de las piernas inquietas (SPI), la presencia de discinesias o el efecto estimulante de la amantadina o de dosis elevadas de agonistas dopaminérgicos (AD). A veces, estos últimos fármacos pueden inducir un trastorno de control de impulsos o un *punding* (comportamiento estereotipado que comprende rituales motores automáticos sin finalidad), que pueden estar relacionados con los problemas de conciliación. En estos casos debería reducirse la dosis de los AD o instaurar antipsicóticos, siendo de primera línea la quetiapina por su menor impacto en la función motora. El tratamiento del insomnio de conciliación, descartados los factores desencadenantes, no difiere del tratamiento del insomnio al uso. Siempre debe apostarse por la reeducación mediante terapia cognitivo-conductual y una buena observación de las medidas de higiene del sueño. Es de especial importancia evitar las benzodiazepinas (BDZ), a excepción del clonazepam en el TCFR, por su potencial impacto sobre la estabilidad, las caídas y la memoria. En estos pacientes son de especial utilidad medicamentos como melatonina 2 mg de liberación prolongada (Circadin®), también utilizada en

TABLA 1. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson

– Insomnio
– Trastorno del ritmo circadiano tipo adelanto de fase
– Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
– Síndrome de piernas inquietas
– Alucinaciones potenciadas o inducidas por medicación dopaminérgica
– Trastorno de conducta en fase REM
– Manifestaciones motoras nocturnas: <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia nocturna • Dolor/rigidez • Distorción dolorosa en <i>off</i> • Calambres musculares
– Nicturia
– Somnolencia diurna excesiva y/o crisis de sueño

el TCFR, y los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas, como trazodona (25-100 mg), amitriptilina (10-25 mg) o mirtazapina (7,5-15 mg). Estos, sobre todo la amitriptilina, cuentan con el efecto añadido de mejorar la sialorrea o la nicturia. Por el lado negativo, pueden incrementar la apetencia por alimentos hidrocarbonados y producir aumento de peso, especialmente la mirtazapina.

Insomnio de mantenimiento

El insomnio de mantenimiento puede deberse a un pobre control de la sintomatología motora durante el sueño, que puede expresarse como acinesia nocturna (con la consecuente dificultad para girarse en la cama), dolor o temblor. Debe recordarse que el temblor de la EP desaparece durante el sueño y, de hecho, es uno de los criterios que se emplean para declarar que un paciente se ha dormido, por ejemplo, al revisar un polisomnograma. Sin embargo, el temblor puede interferir con la conciliación del sueño tras los despertares nocturnos, afectando de este modo a su mantenimiento. La nicturia es un problema frecuente en estos pacientes y puede aumentar el riesgo de caídas durante la noche. La causa suele ser la hiperactividad vesical. Para este problema existen numerosas opciones farmacológicas que se utilizan sin indicación (fuera de ficha técnica), como amitriptilina, rotigotina, tolterodina, solifenacina, oxibutinina, doxazosina, alfuzosina, tamsulosina o mirabegrón. Hay que tener muy en cuenta que el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es causa habitual de nicturia. Por un lado, los aumentos de presión intratorácica inducidos por las apneas favorecen la liberación de péptido atrial natriurético, con el subsiguiente aumento del volumen de diuresis, y por otro, los despertares consecutivos a las apneas facilitan probablemente que el paciente se aperciba de la plenitud vesical. Las apneas tienen una prevalencia similar en la EP (índice de apneas-hipopneas [IAH] $\geq 5/h$: 27-54%; IAH $\geq 30/h$: 4-10%) y en la población general mayor de 60 años (IAH $\geq 5/h$: 47%; IAH $\geq 30/h$: 6%). No obstante, su influencia no debe infravalorarse por lo elevado de esta prevalencia, y ante quejas de somnolencia diurna excesiva o nicturia, debería realizarse un estudio de polisomnografía³⁻⁵. Las apneas obstructivas no se modifican con la medicación dopamínérgica y deben seguirse los mismos principios de tratamiento que en cualquier paciente con SAHS. En la EP no hay mayor predisposición a apneas centrales, lo que presupone una indemnidad de los centros respiratorios bulbares. La hiperhidrosis asociada a la disautonomía de la EP puede afectar a la calidad del sueño⁶. Las apneas, los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y el TCFR no suelen causar despertares prolongados.

El 40-50% de los pacientes con EP presentará dolor crónico con componente neuropático y de sensibilización central (alodinia, hiperalgesia, hiperalgesia secundaria –aumento de dolor en áreas adyacentes al punto doloroso– e hiperalgesia total), que interferirá con la conciliación o el mantenimiento del sueño. Al igual que para el insomnio de conciliación, también para el de mantenimiento se recomienda el uso del medicamento melatonina 2 mg de liberación prolongada.

Despertar precoz

Si el insomnio adopta un patrón de despertar precoz debería considerarse la presencia de un trastorno depresivo (la prevalencia en estos pacientes es del 50%) o una distonía dolorosa en *off*. En el primer caso, se valorará la indicación de fármacos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; en el segundo, el uso de formulaciones de levodopa o AD de liberación prolongada cuyos niveles de fármaco se mantengan hasta la mañana.

Síndrome de piernas inquietas

El SPI es mucho más frecuente en la EP (20-25%) que en la población general (5%). Afecta en gran medida a la calidad del sueño, pues interfiere en su conciliación y en su mantenimiento. La especificidad de los cuatro criterios mayores de SPI en la EP solo alcanza el 85%. Se dan falsos positivos debido a calambres musculares, distonías o fluctuaciones de tipo deterioro fin de dosis, con temblor y rigidez. Esto lleva a la necesidad de establecer unos criterios diagnósticos propios de la EP. La elevada prevalencia de SPI en los pacientes con EP puede explicarse por el efecto promotor que tienen la levodopa y las dosis altas de AD que precisan los pacientes con EP. La frecuencia del conocido fenómeno de aumento (agravamiento paradójico de la sintomatología del SPI por AD) alcanza el 60-100% para la levodopa; el 5,3-9,2% para el pramipexol; el 4% para ropinirol (en seguimiento a 6 meses); y el 1,5% (en seguimiento a 6 meses), el 3% (en seguimiento a 12 meses), el 5% (dosis 1-3 mg, en seguimiento a 3 años) y el 8% (dosis 1-4 mg, en seguimiento a 5 años) para rotigotina. Este fenómeno es dependiente de la dosis, de modo que, en el SPI, no se recomienda superar la dosis de 2 mg/día de ropinirol, 0,5 mg/día de pramipexol y 3 mg/día de rotigotina⁷, dosis que son ampliamente superadas en los pacientes con EP, lo que supone un problema de manejo farmacológico.

Un posible tratamiento del SPI en los pacientes con EP son los ligandos $\alpha 2\delta$, como pregabalina⁸ y gabapentina, que no conllevan fenómeno de aumento. No hay que olvidar la reposición de hierro

oral cuando la ferritina sérica es ≤ 50 ng/ml. Serían opciones de segunda línea: el cambio de AD de liberación inmediata por formulaciones de liberación prolongada (en especial rotigotina, que sería de elección al disponer de los estudios a más largo plazo); clonazepam; opioides como oxicodona, metadona o tramadol; y, según estudios preliminares, hierro intravenoso (incluso en ausencia de ferropenia) y perampanel⁹.

Sea como fuere, existen evidencias suficientes para asociar terapias dopaminérgicas y mejorar la calidad del sueño en la EP. Por un lado, en la EP se produce la degeneración del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico que regula los estados de vigilia y sueño. Por otro, la mejoría de los síntomas motores mejorará la calidad del sueño. La levodopa de liberación prolongada inducirá, a dosis bajas, somnolencia por estimular autorreceptores D2 presinápticos y, a dosis altas, insomnio por estimular receptores D1 postsinápticos. Respecto a los AD queremos destacar la idoneidad de poder usar el parche de rotigotina en uso exclusivamente nocturno, incluso en pacientes de edad avanzada, para mejorar los síntomas motores y la calidad del sueño, minimizando la aparición de efectos adversos como reacciones alérgicas en el sitio de aplicación, trastorno del control de impulsos o somnolencia diurna excesiva¹⁰.

INSOMNIO Y TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS: COREAS

Las manifestaciones coreicas de la enfermedad de Huntington y la neuroacantocitosis persisten durante el sueño, sobre todo en las fases superficiales (N1 y N2) del sueño NREM, aunque con una disminución de la amplitud, duración y frecuencia. Esto conlleva consecuencias en la eficiencia y la arquitectura del sueño de estos pacientes. Además, las típicas vocalizaciones y automutilaciones de la neuroacantocitosis pueden presentarse en el sueño.

INSOMNIO Y EPILEPSIA

Más de dos tercios de los pacientes visitados en un centro de referencia de epilepsia refieren baja calidad de sueño, el 68% refiere somnolencia diurna excesiva y el 43% refiere insomnio^{11,12}. El insomnio se ha relacionado con el número de antiepilepticos y puntuaciones más elevadas en escalas de depresión. Las tasas de insomnio conocidas para los antiepilepticos son: carbamazepina 2,2%, lamotrigina 4,9-6,4%, levetiracetam 4,2-6,3%, topiramato 2,3% y ácido valproico 3,4%. En el insomnio de mantenimiento, sobre todo si se asocia somnolencia diurna excesiva, deben considerarse el SAHS y la presencia de crisis nocturnas a frecuencia mayor de

la esperada. No existen estudios concluyentes sobre el impacto del tratamiento del insomnio en el control de las crisis. Además de su potencial uso terapéutico para la epilepsia, varios estudios han mostrado la eficacia de melatonina de liberación prolongada en el tratamiento del insomnio en niños con epilepsia, mejorando la calidad del sueño sin causar efectos adversos significativos. El sueño inducido por melatonina tiene una ventaja mayor en niños epilépticos, que duermen antes que con otros métodos^{13,14}.

El SAHS es uno de los trastornos del sueño más frecuentes en pacientes con epilepsia, donde su prevalencia es superior que en la población general^{15,16}. Un metaanálisis reciente ha estimado la prevalencia de SAHS en un 33,4% (IC 95%: 20,8-46,1), con independencia de farmacorresistencia, tipo de crisis y número de antiepilepticos¹⁷. La mayor prevalencia de SAHS en pacientes epilépticos se podría explicar por varios mecanismos: consumo de depresores del sistema nervioso central (BDZ o barbitúricos) o relajantes musculares (fenitoína)¹⁸; incremento de peso como efecto adverso de los antiepilepticos (ácido valproico, gabapentina, pregabalina o carbamazepina)^{19,20} o, indirectamente, como síntoma de un síndrome de ovario poliquístico (el 30% de las mujeres en tratamiento con ácido valproico)²¹; y alteración del control de la vía aérea durante el sueño por las descargas epilépticas y/o las crisis. A su vez, el SAHS conllevaría un peor control de las crisis, asociación que se explicaría por las siguientes hipótesis: fragmentación del sueño, con predominio de fases de sueño transitorias y superficiales (N1 y N2), que son las más epileptogénicas; somnolencia diurna excesiva, que facilitaría las crisis diurnas; e hipoxemia, que podría inducir hiperexcitabilidad neuronal y desestructuración de redes neurales.

El tratamiento del SAHS mejora el control de las crisis en pacientes epilépticos, y al reducirse la SDE, puede mejorar la tolerabilidad a algunos antiepilepticos que producen sedación. El metaanálisis antes mencionado analizó los tres estudios realizados hasta la fecha sobre la eficacia de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el control de las crisis¹⁷, encontrando una *odds ratio* (OR) de 6,120 (IC 95%: 0,741-50,577) para una reducción de crisis superior al 50%, y una OR de 4,037 (IC 95%: 1,151-14,154) para la ausencia de crisis. Con la CPAP también se observa una reducción de la actividad epileptiforme²² y una mejoría de los parámetros polisomnográficos: disminución del sueño superficial N1, disminución del tiempo despierto durante el sueño y de los arousals (despertares), e incremento del sueño profundo N3. Sin embargo, solo el 50% de los pacientes epilépticos refiere buen cumplimiento del tratamiento con CPAP. Por otro lado, el tratamiento quirúrgico del SAHS

pediátrico también se ha relacionado con un descenso en el número de crisis, especialmente en aquellos niños con índice de masa corporal elevado y edad más temprana en el momento de la cirugía²³. Por último, se menciona la *Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire* (SA-SDQ), validada como herramienta de cribado para el diagnóstico de SAHS en adultos con epilepsia²⁴.

INSOMNIO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los pacientes con EA pueden aquejar: insomnio, somnolencia diurna excesiva, SAHS (cuya prevalencia es del 33-53%)^{23,24}, alteraciones del ritmo vigilia-sueño, episodios de agitación cíclica conocidos como síndrome crepuscular o de la puesta de sol, frecuente motivo de institucionalización, y agitación nocturna, a veces en la forma de deambulación, con el consecuente riesgo de caídas. En la patogénesis de estos trastornos se han postulado los siguientes factores: defecto colinérgico a nivel del núcleo basal de Meynert, que conllevaría un enlentecimiento electroencefalográfico en vigilia y sueño REM; reducción de las neuronas hipocretinérgicas, promotoras de la vigilia; afectación del sistema noradrenérgico; alteraciones del núcleo supraquiasmático, verdadero reloj biológico; alteraciones de la glándula pineal, productora de la melatonina; y alteraciones del eje retina-supraquiasmático-pineal facilitadas por los cambios patológicos de los fotorreceptores de la retina. Todos estos cambios supondrían una reducción de la amplitud del ritmo circadiano, con mayor tiempo de vigilia nocturno y mayor somnolencia diurna. En un ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada, el medicamento de melatonina 2 mg de acción prolongada mostró una mejora significativa tanto en la función cognitiva como en la calidad del sueño²⁷. Sin embargo los complementos alimenticios conteniendo melatonina no han mostrado eficacia. En este sentido, se ha instaurado toda una línea de investigación con terapia lumínica (exposición matinal a luz de intensidad ambiental, al contrario de lo que suele suceder en el paciente inmovilizado o institucionalizado).

INSOMNIO Y DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La DCL es la segunda causa en frecuencia de demencia degenerativa primaria. Los trastornos del sueño son la norma, llegando a afectar al 95-100% de los pacientes. Es frecuente que la DCL empiece con episodios de confusión o alucinaciones visuales en los despertares de las siestas o del sueño nocturno. Los pacientes presentan en ocasiones episodios de desorientación espacial durante el

sueño, como meterse en un armario al ir al baño. Es importante no confundir estos episodios, que acontecen con el paciente despierto, con el TCFR (cuya prevalencia en la DCL llega al 70%), que acontece con el paciente dormido. Un sencillo dato clínico que puede servir de orientación es que, en el TCFR, el paciente tiene siempre los ojos cerrados. En caso de dudas, debería realizarse una video-polisomnografía. Los episodios de confusión o las alucinaciones visuales suelen responder a neurolépticos, siendo de elección la quetiapina a dosis bajas (25-75 mg), o a anticolinesterásicos como rivastigmina. El TCFR se trata con melatonina y/o clonazepam (0,5-2 mg).

La DCL también puede manifestarse inicialmente como un *delirium* o síndrome confusional, con alteraciones del ritmo circadiano, inversión del ritmo vigilia-sueño y empeoramiento característicamente nocturno. Habrá que investigar posibles causas o desencadenantes como infecciones, trastornos hidroelectrolíticos o medicamentos. No obstante, es frecuente que el factor desencadenante sea un cambio de domicilio, de rutina (vacaciones), o esté relacionado con un ingreso en hospital o residencia. Aquí, además de forzar el estímulo diurno del paciente para evitar que duerma, la combinación de melatonina 2 mg de liberación prolongada, quetiapina y rivastigmina es, según los casos, útil en nuestra experiencia.

Es preciso mencionar la alta frecuencia de caídas nocturnas fruto de la afectación de los reflejos posturales, el consumo de BDZ, la confusión y, en ocasiones, la nicturia. En este sentido, se ha mostrado que melatonina 2 mg de liberación prolongada tiene menor efecto sobre la estabilidad, lo que la haría recomendable para estos pacientes²⁸. Finalmente, las personas mayores sanas y quienes padecen EA o DCL tienden a dormirse pronto por las tardes y despertarse muy temprano por las mañanas (síndrome de adelanto de fase). Esto no debe confundirse con un insomnio por despertar precoz y lo que conlleva. La degeneración del núcleo supraquiasmático y la disminución de melatonina podrían estar tras este hecho, cuyo tratamiento se infiere de lo comentado anteriormente.

INSOMNIO Y CEFALEAS

Migraña

La privación y el exceso de sueño son factores desencadenantes de crisis en la migraña. Hay crisis nocturnas, del despertar y tras breves períodos de sueño diurno. De hecho, el 50% de las crisis de migraña se inician entre las 4:00 AM y las 9:00 AM²⁹. Los trastornos del sueño se multiplican por tres en esta enfermedad²⁹, destacando el insomnio,

con una prevalencia del 50-75%³⁰⁻³². Otros trastornos del sueño asociados a la migraña son: parasomnias no REM, narcolepsia y SPI. Durante las crisis de migraña, el 85% de los pacientes busca o se ve forzado al descanso o al sueño³².

Cefalea en racimos

La cefalea en racimos tiene predilección por la noche. Es típico que las crisis aparezcan a los 90 minutos del inicio del sueño, coincidiendo con el primer periodo de sueño REM, lo que puede promover un insomnio de mantenimiento. Uno de los factores que parece explicar el predominio nocturno de las crisis en esta enfermedad es su asociación con el SAHS. La hipoventilación y/o las apneas del sueño, con hipoxia y/o hipercapnia, podrían ser responsables de la presentación nocturna de las crisis. La mayor incidencia de apneas del sueño en la cefalea en racimos episódica, la tendencia de los pacientes a sufrir crisis en altitud (con menor presión de oxígeno), la hiperventilación durante las crisis y la respuesta a la oxigenoterapia apoyan con fuerza esta hipótesis. Tanto es así, que ante la cronicidad y/o resistencia al tratamiento convencional, debe plantearse una polisomnografía para descartar un SAHS^{33,34}.

Cefalea hípnica

La cefalea hípnica es la única cefalea estado dependiente (sueño nocturno) y es causa de insomnio de mantenimiento. Los episodios duran de 15 min a 4 h. Se presenta habitualmente por encima de los 50 años. Los episodios son diarios o casi diarios. El dolor suele tener un perfil tipo tensión, habiéndose descrito presentaciones tipo migraña, con náuseas, así como otras modalidades. Puede responder a cafeína, indometacina, melatonina, flunarizina, triptanes y litio al acostarse, entre otras opciones³⁵.

La asociación fisiopatológica que se establece entre el hipotálamo y la generación de crisis de cefaleas es sumamente interesante. Se trata de una estructura clave para gobernar los ciclos sueño-vigilia, principalmente por el núcleo supraquiasmático. Además, el hipotálamo está anatómicamente conectado con estructuras y vías antinociceptivas como la sustancia gris periacueductal, pudiendo por tanto influir en la génesis y modulación del dolor. También tiene una significativa implicación en la regulación del ánimo vía serotonérígica y melatoninérígica³⁶⁻³⁸.

INSOMNIO Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tienen predisposición al insomnio de conciliación

por ansiedad al acostarse. También pueden presentar sueño irregular con despertares y alteración del mantenimiento del sueño debido a aspiración de saliva, úlceras por decúbito o calambres musculares nocturnos. Tampoco es raro el despertar precoz relacionado con depresión. No obstante, el grueso de los problemas del sueño en estos pacientes lo copan los trastornos respiratorios, fundamentalmente la hipoventilación nocturna por ortopeña y el SAHS por afectación bulbar. Estos trastornos son causa de síntomas diurnos como cefalea matutina, dificultad de concentración, problemas de memoria, apatía y somnolencia diurna excesiva. En estos pacientes deben evitarse las BDZ por su efecto relajante muscular, cobrando especial interés melatonina 2 mg de liberación prolongada y los antidepresivos inductores del sueño como amitriptilina (que puede reducir la secreción salival y evitar atragantamientos y aspiraciones) y trazodona.

INSOMNIO Y POLINEUROPATHÍA DIABÉTICA

La polineuropatía diabética predispone a padecer SPI. No siempre resulta sencillo diferenciar los síntomas de ambas entidades. Se ha comunicado que hasta el 33,3% de los pacientes con neuropatía diabética o intolerancia a la glucosa cumplirían los cuatro criterios mayores de SPI³⁹. Los signos de neuropatía de fibra fina (pies urentes y normalidad de la electroneurografía) son más frecuentes en los pacientes que cumplen criterios de SPI. No obstante, lo más importante es la presencia de dolor neuropático y mialgias, que promueven el insomnio. Además, el insomnio dificulta el control de la diabetes, cerrándose un círculo vicioso al igual que sucede en otras tantas enfermedades neurológicas que asocian insomnio y otros trastornos del sueño. La pregabalina y la gabapentina, por aunar respuesta al dolor neuropático y al SPI, son quizás la mejor alternativa terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santamaría J, Iranzo A, Tolosa E, editores. Alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson. Barcelona: Grupo Ars XXI de comunicación; 2006.
2. Gjersrød M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen J. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:476-9.
3. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(1):177-85.
4. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med*. 2010;11:247-52.
5. María B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med*. 2003;97:1151-7.
6. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, Clairembault T, Le Dily S, Préterre C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018;265(4):933-41.

7. Poza Aldea JJ, Sansa Fayos G, Pujol Sabaté M, Puertas Cuesta FJ, Iranzo de Riquer A, García Borreguero D. Síndrome de piernas inquietas [Internet]. Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Sueño; 2013 [acceso el 29 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guias-spi.pdf>
8. Allen RR, Chen C, García-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 370(7):621.
9. García-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med.* 2017;34:105-8.
10. Valderiola F, Compta Y, Aparicio J, Tarradellas J, Salazar G, Oliver JM, et al. Effects of night-time use of rotigotine on nocturnal symptoms in Parkinson's disease. *Par-kinsons Dis.* 2015;2015:475630.
11. Miller MT, Vaughn BV, Messenheimer JA, Finkel AG, D'Cruz OF. Subjective sleep quality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996;36(Suppl 4):43.
12. Quigg M, Gharai S, Ruland J. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res.* 2016;122:91-6.
13. Milano S, Peraita-Adrados R. Insomnio pediátrico: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 2014;58:35-42.
14. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: randomized, double-blind cross-over study. *Sleep Med.* 2015;16(5):637-44.
15. Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(Suppl 9): 36-8.
16. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia.* 2003;44:836-40.
17. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017;21(2):263-70.
18. Takhar J, Bishop J. Influence of chronic barbiturate administration on sleep apnea after hypersomnia presentation: a case study. *J Psychiatry Neurosci.* 2000;25:321-4.
19. Dinesen H, Gram L. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand.* 1984;70:65-9.
20. Lambert MV, Bird JM. Obstructive sleep apnea following rapid weight gain secondary to treatment with vigabatrin (Sabril). *Seizure.* 1997;6:233-5.
21. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure.* 2003;12:323-9.
22. Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, Bassetti MA, Gigli GL. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(Suppl 2):S141-5.
23. Segal E, Vendrame M, Gregas M, Lodenkemper T, Kothare SV. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2012;46(6):359-62.
24. Economou NT, Dikeos D, Andrews N, Schaefer F. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:123-6.
25. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2076-81.
26. Cooke JR, Ancoli-Israel S, Liu L, Loredo JS, Natarajan L, Palmer BS, et al. Continuous positive airway pressure deepens sleep in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2009;10:1101-6.
27. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical Interventions in Aging.* 2014;9:947-61.
28. Otmani S, Metzger D, Guichard N, Danjou P, Nir T, Katz A. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2012;27: 270-76.
29. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache.* 2003;43(3):282-92.
30. Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache.* 2008;48:1451-9.
31. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 2005;45:904-10.
32. Cañhoun AH, Ford S, Finkel AG, Kahn KA, Mann JD. The prevalence and spectrum of sleep problems in women with transformed migraine. *Headache.* 2006;46(4):604-10.
33. Nobre ME, Leal AJ, Filho PM. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalgia.* 2005; 25(7):488-92.
34. May A, Bahra A, Buchel C, et al. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology.* 2000;55:1328-35.
35. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia.* 2018; 38(1):1-211.
36. Montagna P. Hypothalamus, sleep and headaches. *Neurol Sci.* 2006;27(Suppl 2):S138-43.
37. Silberstein SD. Serotonine and migraine. *Headache.* 1994;7:408-17.
38. Holle D, Naegel S, Krebs S, Gaul C, Gizewski E, Diener HC, et al. Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol.* 2011;69(3):533-9.
39. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher- al Nervous System.* 2007;12:50-3.