



TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio del tiempo de aparición de enfermedades
neurodegenerativas en pacientes diagnosticados de
trastorno de conducta de sueño REM mediante
polisomnografía**

Autor

Mariano Aguilera Vergara

Universidad de Alcalá

2021



Universidad
de Alcalá

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio del tiempo de aparición de enfermedades
neurodegenerativas en pacientes diagnosticados de
trastorno de conducta de sueño REM mediante
polisomnografía**

Autor

Mariano Aguilera Vergara

Director:

Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega

Dra. Inmaculada Sierra Sierra

Universidad de Alcalá

2021



CEIm
Glorieta del Ejército, nº 1
28047 Madrid

HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA**

D^a Ruth M. Aparicio Hernández, médico responsable de la Secretaría Técnica Titular del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

C E R T I F I C A:

Que este Comité ha evaluado con fecha 26 /09/ 2019 (acta 08/19), la propuesta para que se realice el estudio clínico:

Código: 45/19.

Título: “Estudio del tiempo de aparición de Enfermedades Neurodegenerativas (EN) en pacientes diagnosticados de Trastorno de Conducta de Sueño REM (TCSR) mediante Polisomnografía (PSG). Protocolo + solicitud de exención de HIP/CI, v2 de 09.10.2019”. **Investigador principal:** D. Mariano Aguilera Vergara.

Se solicitaron aclaraciones menores, siendo respondidas de forma satisfactoria en la versión y fechas mencionadas en líneas superiores.

Y considera que:

- El estudio es pertinente, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, en particular la Ley 14/2007.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se siguen los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Se cumplen los PNT del Comité de ética de la investigación con medicamentos del Hospital Central de la Defensa.

Por tanto, este CEIm emite su **DICTAMEN POSITIVO** para que dicho estudio sea realizado en:

El Hospital Central de la Defensa, por D. Mariano Aguilera Vergara como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 11 de octubre de 2019



CEIm
Glorieta del Ejército, nº 1
28047 Madrid

HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA

COMPOSICIÓN DEL CEIm del HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA

Presidente:

D^a ANA MARGARITA MONTORO DE FRANCISCO
Médico. Especialista en Alergología. Miembro de la Comisión de Investigación del HCD.

Vicepresidente:

D. MIGUEL ANGEL SANTOS-RUIZ DÍAZ.
Farmacéutico. Centro Universitario de la Defensa.

Secretaria Técnica:

D^a RUTH M^a APARICIO HERNÁNDEZ
Médico. Especialista en Farmacología Clínica. HCD.
D^a. AMELIA GARCÍA LUQUE.
Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Miembro de la Comisión de Investigación del HCD.

Vocales:

D^a MARIA DEL CARMEN SARABIA CLEMENTE
Diplomada Universitaria en Enfermería. Miembro del Comité de Ética HCD.
D^a GLORIA GEMA CÁCERES BERMEJO
Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto de Medicina Preventiva Ramón y Cajal. No vinculada al Centro.
D. MIGUEL PUERRO VICENTE
Médico. Especialista en Farmacología
Clínica. D^a PILAR PRATS OLIVÁN
Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. HCD.
D. MANUEL DOMINGUEZ SALGADO
Médico. Especialista en
Neurología. HCD D^a. RAQUEL
NIEVA HERRERO
Diplomada Universitaria en
Enfermería. HCD. D^a ESTHER
VALDÉS CRUZ
Médico. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.
Centro Salud "Los Yébenes". No vinculado al Centro.
D. IGNACIO GARCÍA GONZÁLEZ
Licenciado en Derecho. HCD.
D^a M^a FLOR ESTEBAN LÓPEZ
Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias. No vinculado al centro.
D. ALFONSO VALENCIA MOYA
Médico. Especialista en
Neurocirugía. HCD. D^a M^a
TERESA LLORENTE
BALLESTEROS
Farmacéutico. Especialista en Análisis Clínico.
Instituto de Toxicología de la Defensa. No vinculado al Centro.
D^a M^a TERESA MARTINEZ DE RITUERTO
Bibliotecaria. Licenciada en Historia. Ajeno a profesiones sanitarias. No vinculado al centro.

A mis Eme, Marina y Mariano Jr.,

fuentes de cariño y amor

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias al Servicio de Neurofisiología Clínica en su conjunto. Aprovecho para mencionar a los que ya no están en el Servicio: al Dr. Lucio González Sanz, porque me enseñó a ver e interpretar “las rayas en el EEG”, a mis jefas, la Col. Sierra por hacerme perseverar en el tema a estudio y animarme a hacer este proyecto y a la Col. Hijosa, por su ejemplo diario.

A mi director de tesis, Dr. Carlos Gutiérrez, por su ayuda y ánimo.

Quisiera agradecer el esfuerzo que en su día realizaron mis padres por dar lo que se tenía y lo que no, para que sus hijos pudieran educarse y desarrollarse siendo libres pensadores, leales pero no sumisos y trabajadores incansables.

A mis hermanos, Daniel, David y Soraya, por encontrar en la libertad de cada uno la mejor manera de aceptarnos.

A mi tía Loli, por saber que en la “lectura obligada de los veranos”, se encontraba la base del éxito académico.

A mis tíos, Mari y Pepe, porque la cultura no se esconde de los intrépidos, de los curiosos y de los que apuestan por aprender diariamente.

A JM, porque pienso en ti todos los días y aunque la vida siga, sé que te hubiera gustado leerte.

A Marina, mi mujer, mi amiga, mi confidente, que apareció brillando para ser el faro que guía nuestro viaje, para dar luz a la oscuridad, crear nuestra familia y llenar de amor y cariño cada gesto, cada lugar.

INDICE

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS X

AGRADECIMIENTOS _____ **XIV**

INDICE _____ **XVI**

ABREVIATURAS _____ **XX**

INDICE DE TABLAS _____ **XXII**

INDICE DE FIGURAS _____ **XXIII**

INDICE DE ILUSTRACIONES _____ **XXV**

RESUMEN _____ **XXVIII**

INTRODUCCIÓN _____ **XXX**

Objetivos _____ **XXX**

Material y método _____ **XXX**

Resultados _____ **XXXI**

ABSTRACT _____ **XXXIV**

INTRODUCTION _____ **XXXVI**

OBJECTIVES _____ **XXXVI**

MATERIAL AND METHODS _____ **XXXVI**

RESULTS _____ **XXXVII**

INTRODUCCIÓN _____ **2**

Origen y situación actual _____ **4**

Epidemiología _____ **6**

El Sueño y sus Fases: _____ **7**

FISIOPATOLOGÍA _____ **12**

Fisiopatología del sueño _____ **12**

El ritmo circadiano _____ **12**

Circuitos neuronales especializados en la regulación homeostática del sueño _____ **14**

Sistema neuroendocrino _____ **15**

OREXINA/HIPOCRETINA	15
MELATONINA	16
ACETILCOLINA	17
NORADRENALINA	18
SEROTONINA	19
HISTAMINA	20
Fisiopatología del sueño REM	21
Fenotipos motores en TCSR	25
TCSR y EN	26
Diagnóstico y hallazgos polisomnográficos	28
Los criterios diagnósticos polisomnográficos establecidos en 2005 por la American Academy of Sleep Medicine (AASM)	29
Los criterios de estadiaje revisados en 2017 por la American Academy of Sleep Medicine (AASM)	29
Clasificación clínica	32
TCSR agudo o subagudo	32
TCSR crónico idiopático	33
TCSR crónico secundario.	36
Tratamiento	37
CLONAZEPAM	38
MELATONINA	39
PRAMIPEXOL	39
PAROXETINA	40
L-DOPA	40
INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA	40
ZOPICLONA	41
Otras Benzodiazepinas: TEMAZEPAM, TRIAZOLAM, ALPRAZOLAM	41
Hierba medicinal: YI-GAN SAN	41
DESIPRAMINA	42
CLOZAPINA	42
CARBAMAZEPINA	42
OXIBATO SÓDICO	42
ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	43
Terapia neuroprotectora alimenticia	43
OBJETIVOS	44
OBJETIVOS	46

PRINCIPALES: _____	46
SECUNDARIOS _____	46
MATERIAL Y MÉTODOS _____	48
DISEÑO DEL ESTUDIO: _____	50
Población a estudio: _____	50
Muestreo _____	50
Criterios inclusión: _____	50
Criterios de exclusión: _____	50
Tamaño muestral: _____	51
Variables a estudio: _____	51
Independientes: _____	51
Dependientes: _____	51
Variables control y sociodemográficas: _____	51
MATERIAL: _____	52
MÉTODO: _____	56
RESULTADOS _____	60
Valorar la influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en el desarrollo de TCSR _____	62
Valorar la influencia de determinados fármacos que desarrollan TCSR agudo _____	70
Estudio de supervivencia en pacientes diagnosticados de Trastorno de Conducta en Sueño REM mediante polisomnografía que desarrollan enfermedades neurodegenerativas _____	72
Valorar y determinar el tiempo desde que se diagnostica de TCSR y la aparición de la enfermedad neurodegenerativa dependiendo del sexo _____	79
Valorar y determinar el tiempo desde que se diagnostica de TCSR y la aparición de la enfermedad neurodegenerativa dependiendo de la edad _____	87
Determinar la frecuencia y tipo de enfermedad neurodegenerativa desarrolladas tras el diagnóstico polisomnográfico de TCSR _____	95
Determinar el porcentaje de pacientes con lesión presináptica de la vía dopaminérgica, anosmia o alteración visual en el contexto de un TCSR y polisomnografía diagnosticada de TCSR idiopático _____	104

DaT-SPECT y EN _____	105
Anosmia y EN _____	110
CLINICA VISUAL y EN _____	112
Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR _____	115
Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR según sexo _____	122
Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR según edad _____	131
Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa y los que no _____	138
Determinar que la PSG es la mejor prueba complementaria para diagnóstico de TCSR _____	147
<i>DISCUSIÓN</i> _____	150
Influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en el desarrollo de TCSR _____	152
Estudio de supervivencia en pacientes diagnosticados de Trastorno de Conducta en Sueño REM mediante polisomnografía que desarrollan enfermedades neurodegenerativas _____	154
Frecuencia y tipo de enfermedad neurodegenerativa desarrolladas tras el diagnóstico polisomnográfico de TCSR _____	156
Biomarcadores en fases preclínicas de la enfermedad neurodegenerativa _____	157
Mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR según sexo y edad _____	159
Mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa y aquellos que no _____	164
Tasas de conversión a enfermedades neurodegenerativas desde el diagnóstico de trastorno de conducta de sueño rem _____	165
<i>CONCLUSIONES</i> _____	171
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> _____	175

ABREVIATURAS

Ach:	Acetilcolina
AASM:	American Academy of Sleep Medicine
AM:	Atrofia multisistema
AT:	Antidepresivos tricíclicos
DaT-SPECT:	Dopamine Transporter-single-photon emission computed tomography
DCL:	Demencia por cuerpos de Lewy
EEG:	Electroencefalograma
EN:	Enfermedad neurodegenerativa
EOG:	Electrooculograma
EP:	Enfermedad de Parkinson
ICSD-3:	International Classification of Sleep Disorders
ISRS:	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LC:	Locus Coeruleus
NA:	Noradrenalina
NMDA:	Receptores <i>N</i> -metil <i>D</i> -aspartato
NRPO:	Núcleo reticular pontis oralis
OR:	Odd Ratio
PGO:	Pontogeniculooccipitales
PSG:	Polisomnografía
SARA:	Sistema activador reticular ascendente
SE:	Serotonina

SNe:	Sustancia negra compacta
TCSR:	Trastorno de conducta durante el sueño REM
Test FM-100:	Farnsworth-Munsell <i>100 Test</i>
Test UPSIT	The University of Pennsylvania Smell Identification Test
TLD:	Núcleo tegmental laterodorsal
TPP:	Núcleos pedunculopontinos

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Activación y desactivación de los diferentes componentes del sueño y la vigilia	15
Tabla 2: Diagnóstico diferencial del TCSR.....	32
Tabla 3: Hallazgos en pacientes con TCSR idiopático	34
Tabla 4: Especificaciones técnicas de los polisomnógrafos	52
Tabla 5: Tabla de pacientes con sospecha de TCSR y pacientes con y sin SAHS	67
Tabla 6: Tabla que relaciona la enfermedad neurodegenerativa y SAHS.....	69
Tabla 7: Tabla de los pacientes con clínica compatible de TCSR diferenciados por edad, sexo y por la toma de tratamiento psiquiátrico que justificara la presencia de un TCSR agudo.....	71
Tabla 8: Tabla de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa	73
Tabla 9: Tabla de medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR	78
Tabla 10. Tabla de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedad neurodegenerativa diferenciados por sexo	80
Tabla 11. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedad neurodegenerativa diferenciados por sexo	86
Tabla 12. Tabla de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de EN dependiendo de la edad.....	88
Tabla 13. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedad neurodegenerativa dependiendo de la edad	94
Tabla 14: Desarrollo de enfermedad neurodegenerativa dependiendo de la edad y el sexo	96
Tabla 15. Tabla de datos para caracterizar las enfermedades neurodegenerativas obtenidas en el estudio	97
Tabla 16. Tabla que relaciona biomarcadores precoces de EN	104
Tabla 17. Tabla de procesamiento de datos de los biomarcadores precoces de EN	105

Tabla 18. Tabla de datos que relaciona el Dat-SPECT con el desarrollo de una EN.....	108
Tabla 19. Tabla de datos que relaciona la anosmia con el desarrollo de una EN.....	110
Tabla 20. Tabla de datos que relaciona la alteración visual cromática con el desarrollo de una EN	112
Tabla 21. Tabla de supervivencia en pacientes con TCSR.....	116
Tabla 22. Tabla de supervivencia según sexo.....	124
Tabla 23. Tabla de supervivencia según la edad.....	132
Tabla 24. Tabla de supervivencia entre los pacientes que desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa y los que no.....	140
Tabla 25. Medidas básicas del valor diagnóstico de la PSG como prueba complementaria en nuestro estudio.....	147
Tabla 26. Tabla de sensibilidad y especificidad de la PSG en nuestro estudio.....	148
Tabla 27: Tasas de conversión comparado con 2 metanálisis.....	154
Tabla 28: Riesgo de conversión a enfermedad neurodegenerativa durante 12 años.....	155
Tabla 29: Esperanza de vida en España año 2020.....	160
Tabla 30: Esperanza de vida después de los 65 años en España.....	161
Tabla 31: Tasas de mortalidad brutas y ajustadas de TCSR.....	163
Tabla 32: Resumen gráfico del metanálisis de Galbiati et al. y los datos obtenidos en nuestro estudio.....	168

INDICE DE FIGURAS

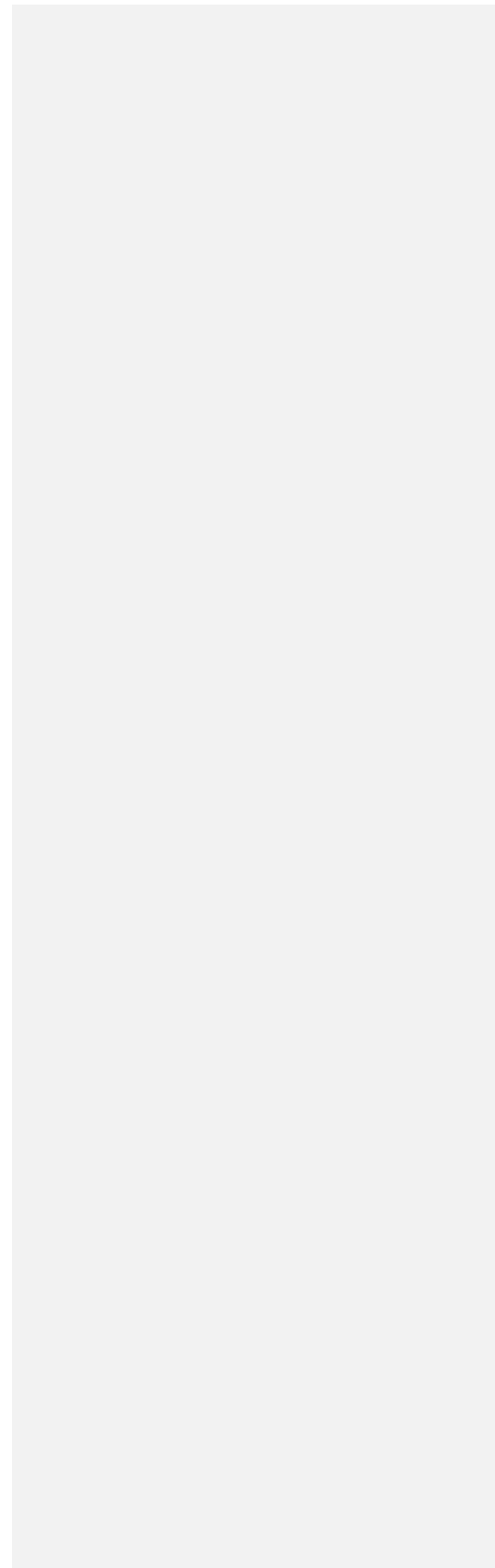
Figura 1. Registro de la la Fase I del NREM.....	8
Figura 2. Registro de la Fase II del NREM.....	9
Figura 3. Registro de la Fase III NREM.....	10
Figura 4. Registro de la Fase REM.....	11

Figura 5: Ejemplo de estadiaje de una fase de sueño REM con actividad muscular.....	30
Figura 6. Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa	72
Figura 7: Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa diferenciados por sexo	80
Figura 8. Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa diferenciados por la edad.	87
Figura 9. Tipo y frecuencia de enfermedades neurodegenerativas obtenidas en el estudio.....	97
Figura 10: Tiempo de supervivencia para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y diferenciarlos por tipo de enfermedades	103
Figura 11. Relación de mortalidad en pacientes diagnosticados de TCSR.....	115
Figura 12. Relación de mortalidad según sexo.....	123
Figura 13. Relación de mortalidad según la edad	131
Figura 14. Relación de mortalidad entre los pacientes que desarrollaron enfermedad neurodegenerativa y los que no.....	139
Figura 15. Nomograma de Fagan	149
Figura 16. Comparativa de enfermedades neurodegenerativas desarrolladas.....	156
Figura 17: Tasas de conversión recogidas en el metaanálisis de Galbiati et al. del 33% y tasa de conversión recogida en nuestro estudio del 45.5%	165
Figura 18. Curva de supervivencia de Galbiati et al.	166
Figura 19. Curva de supervivencia Aguilera et al.....	166

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Ejemplos de alfa sinucleína en enfermedades neurodegenerativas	5
Ilustración 2. Regulación del núcleo supraquiasmático	13
Ilustración 3: Consecuencias de la alteración del ritmo circadiano	14
Ilustración 4: Zonas de acción de la hipocretina u orexina	16
Ilustración 5: Fisiología de la melatonina	17
Ilustración 6: Sistema de proyección de la acetilcolina	18
Ilustración 7: Sistema de proyección de Noradrenalina	19
Ilustración 8: Sistema de proyección de Serotonina	20
Ilustración 9: Sistema de proyección histaminérgica	21
Ilustración 10: activadores e inhibidores de las neuronas REM.....	22
Ilustración 11: Estructuras y conexiones que participan en el sueño REM y la atonía del REM.	24
Ilustración 12: Modelo simplificado de la interacción de la función motora en humanos y la atonía en sueño REM.....	24
Ilustración 13: Modelo simplificado de la interacción de la función motora en la EP y atonía del REM.....	27
Ilustración 14. Conceptos clave del TCSR idiopático.....	33
Ilustración 15: Habitación de la Unidad del Sueño.....	52
Ilustración 16: Vista principal del polisomnógrafo.....	53
Ilustración 17: Disposición de electrodos según Sistema Internacional 10/20 para estudios de Sueño	53
Ilustración 18: Ejemplo de electrodos "de cucharilla"	54
Ilustración 19: Foto de las bandas abdominales y torácicas que registran los movimientos del tórax y del abdomen	54

Ilustración 20: Ejemplo de cánula	55
Ilustración 21: Ejemplo de termistor	55
Ilustración 22: Esquema resumen del método.....	56



RESUMEN

INTRODUCCIÓN

TCSR es un tipo de parasomnia caracterizado por la presencia de falta de atonía y aumento de actividad muscular en fase del sueño REM. La presencia de TCSR puede preceder a la aparición de enfermedad neurodegenerativa con el paso de los años. Su prevalencia es desconocida en la actualidad. El TCSR se diagnostica a través de la historia clínica y la visualización mediante PSG de ausencia de atonía en fase REM.

OBJETIVOS

- Establecer la tasa de conversión del TCSR en enfermedades neurodegenerativas mediante un estudio de supervivencia.
- Determinar el riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa según el género y la edad.
- Determinar los diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas que aparecen en el TCSR.
- Determinar la mortalidad de pacientes que desarrollan TCSR por edad y sexo.
- Determinar los diferentes tipos de biomarcadores en los pródromos de sinucleinopatías en TCSR: lesión presináptica de la vía dopaminérgica, anosmia y alteración visual.
- Determinar la influencia de ciertos medicamentos en pacientes que desarrollan un TCSR agudo.
- Demostrar como la PSG es una prueba complementaria objetiva para diagnosticar TCSR.
- Estudiar la influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en el desarrollo del TCSR idiopático.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y longitudinal de supervivencia. Todos los pacientes con clínica subjetiva de TCSR serán estudiados mediante PSG. Según el resultado, los pacientes con PSG compatibles con TCSR, serán seguidos en consulta de sueño del Hospital Central de la Defensa durante los años hasta el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa. Dependiendo de la clínica, la presencia de biomarcadores prodrómicos de la enfermedad neurodegenerativa (DaT-SCAN, la anosmia o la alteración visual cromática), el género y la edad, la muestra será dividida según el proceso neurodegenerativo desarrollado (la Enfermedad de Parkinson, Demencia por Cuerpo de Lewy, Deterioro Cognitivo, etc).

RESULTADOS

- La PSG es el único método diagnóstico objetivo de TCSR, presentando una sensibilidad de 90,67% y una especificidad del 20%.
- Obtuvimos una tasa de conversión para enfermedades neurodegenerativas del 45.5% (66 pacientes). De estos, el 71.8% desarrollaron la Enfermedad de Parkinson, 15.4% temblor inespecífico, 7.7% deterioro cognitivo y un 5.1% Demencia por Cuerpo de Lewy.
- Se identificaron 79 pacientes con sospecha clínica TCSR. Concluimos que, de los 66 pacientes diagnosticados de TCSR mediante PSG, la mitad de ellos desarrollarán una enfermedad neurodegenerativa a los 9 años.
- En casos de TCSR agudo o secundario a medicamentos, todos ellos fueron inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina y mirtazapina a excepción de la venlafaxina que es un ISRS e ISRN. Todos estos casos no presentaron síntomas clínicos de TCSR, pero presentaron episodios de REM sin atonía cuando se analizaron las PSG. La presencia de REM sin atonía desapareció con la retirada del fármaco en cuestión.
- En el estudio de supervivencia que valora la latencia media de tiempo entre el diagnóstico de TCSR mediante PSG hasta el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa, diferenciado por sexos, fue de 14 años para los hombres, mientras que para las mujeres fue de 9 años. Diferenciados por edad, obtuvimos que la media de los pacientes mayores de 70 años, desarrollarán la enfermedad neurodegenerativa en 6 años, mientras que aquellos menores de 70 años lo harán en 12 años.
- La media de edad de los pacientes que desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa secundaria a TCSR idiopático diagnosticado mediante PSG fue de 74 años.
- La alteración visual, sobre todo cromática, es considerada como un marcador predictivo de enfermedad neurodegenerativa en el contexto de TCSR. Se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.007$ y 95% IC).
- En el estudio de supervivencia relacionado con la mortalidad del TCSR diagnosticado por PSG, se obtuvo que la media de los sucesos ocurrieron a los 12.7 años:
 - La media de los exitus relacionados con el sexo masculino, ocurrió a los 12 años, mientras que para el sexo femenino fue de 13.5 años desde el diagnóstico de TCSR. Estos datos no ofrecieron diferencias estadísticas significativas.
 - La media de los exitus relacionados con la edad ocurrió a los 11.8 años para los mayores de 70 años, mientras que para los menores o igual a 70 años fue de 13.9 años. Estos datos no ofrecieron diferencias estadísticas significativas.

- No se encontró relación entre la mortalidad de los pacientes que desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa, 12.2 años, de aquellos pacientes que no la desarrollaron, 12.8 años.
- El mayor porcentaje de pacientes con clínica compatible con TCSR y que padecían SAHS, fueron catalogados como SAHS de grado severo (95.2%). De igual manera, se obtuvo como la presencia de actividad motora presente en paciente con SAHS y TCSR fue del 97.5% del total de los pacientes seleccionados en nuestra muestra. Estos datos resultaron estadísticamente significativos ($p=0.007$).

ABSTRACT

The onset of Neurodegenerative Diseases (ND) in patients diagnosed by Polysomnography (PSG) of REM Sleep Behavior Disorder (RBD)

INTRODUCTION

RBD is a type of parasomnia characterized by the dream enactment during rapid eye movement (REM) sleep due to a lack of physiologic muscle atonia and increased muscle twitching. The onset of RBD precedes the development of neurodegeneration by several years. Its prevalence is largely unknown. RBD is diagnosed by a clinical history and polysomnographic rapid eye movement sleep atonia loss.

OBJECTIVES

- To establish the rate of conversion of RBD into neurodegenerative diseases using an analysis of survival.
- To determine the risk for developing neurodegenerative according to the gender and age.
- To determine the kind of neurodegenerative diseases.
- To determine the mortality in patients with RBD.
- To determine the clinical markers of prodromal synucleinopathy in RBD: presynaptic lesion of the dopaminergic pathway, anosmia, and visual alteration.
- To determine the influence of certain drugs in patients who develop acute RBD.
- To study polysomnography as an objective diagnostic test for REM sleep behavior disorder.
- To study the influence of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS) on the development of idiopathic RBD.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive, observational and longitudinal survival study. All patients who present clinical symptoms of RBD, are studied by PSG. Depending on the result, all the patients with a positive PSG of RBD will be followed during many years until the development of a neurodegenerative disease at the Hospital Central de la Defensa. Focusing

on clinical, prodromal markers result (Dat-SCAN, anosmia and chromatic visual impairment), gender and age, the overall sample will be divided into different neurodegenerative processes (Parkinson Disease, Lewy Body Dementia, Cognitive Impairment, tremor, etc.) until the date of death.

RESULTS

- PSG is the only test for diagnosing rem behavior sleep disorders with 90,67% of sensitivity and 20% of specificity.

- We obtained a phenoconversion rate for neurodegenerative diseases of 48.1% (66 patients). Of these, 71.8% developed Parkinson's disease, 15.4% tremor, 7.7% cognitive impairment and 5.1% Lewy Body Dementia.

- We identified 79 patients with RBD. We concluded that of the 66 patients diagnosed with RBD, half of them developed a neurodegenerative disease in 9 years.

- In cases of RBD due to drugs (all of them were selective serotonin reuptake inhibitors (venlafaxine, fluoxetine, sertraline and mirtazapine in our study), did not present symptoms of the RBD, but they did present episodes of REM without atony analyzed with polysomnography. The presence of rem without atony during REM sleep remitted in 100% of the cases with the withdrawal of this medication.

- The study of survival from the diagnosis of RBD to the development of a neurodegenerative disease, differentiated by sex, it was found that half of the male patients will develop the disease at 14 years, while female patients will develop at 9 years. Meanwhile, differentiated by age, we obtained that the average of patients older than 70 years, will develop the neurodegenerative disease at 6 years, while those younger or equal to 70 years, will develop it at 12 years.

- The average age of patients who develop a neurodegenerative disease secondary to an idiopathic RBD was 74 years, while those who did not develop it have an average of 66 years.

- Visual dysfunction, especially chromatic disturbances, is considered as a biomarker of neurodegenerative disease in the context of REM Sleep Behavior Disorder. We found statistically significant differences with it ($p < 0.007$ and a 95% confidence interval for the difference).

- The study of survival according to registered deaths, we obtained that the mean of the events occurred at 12.7 years:

- The mean of the events in the male sex differentiated by sex, occurred at 12 years, while in the female sex, the average of deaths was 13.5 years after the diagnosis of RBD. No statistically significant difference was observed
- The mean of the events differentiated by age, 11.8 years for subjects over 70 years of age and 13.9 years for those patients under or equal to 70 years. No statistically significant difference was observed.
- There was no evidence of a relationship between the mortality of patients who developed a neurodegenerative disease, 12.2 years, and those who did not develop it, 12.8 years.

INTRODUCCIÓN

ORIGEN Y SITUACIÓN ACTUAL

El trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) fue descrito por primera vez por Schenck C., en el año 1986, donde la categorizó como un nuevo tipo de parasomnia (1).

El TCSR se caracteriza por la presencia de conductas motoras vigorosas, pesadillas y ausencia de atonía muscular durante el sueño REM (2) que puede causar lesión en el individuo y/o simplemente afectar a la arquitectura del sueño del paciente. El TCSR no modifica el tiempo que se pasa en sueño REM a lo largo de la noche, ni el número de fases REM ni la latencia del inicio del sueño REM (3).

En los últimos 10-15 años se han presentado numerosos estudios en pacientes con TCSR idiopático que han demostrado que la anosmia (4) (5) (6), la alteración de la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la discriminación de color, la reactividad de la pupila, la percepción del movimiento, los campos visuales y velocidades de procesamiento visual (7) que junto con la ecografía transcraneal de la sustancia negra y la neuroimagen dopaminérgica, no sólo presentan el TCSR como una alteración del sueño (parasomnia) sino que lo definen como una primera manifestación de una posible enfermedad neurodegenerativa (EN), como podría ser la Enfermedad de Parkinson (EP), la Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la atrofia multisistema (AM) (8) (9) . Son las llamadas alfa-sinucleinopatías. El término alfa-sinucleinopatía se utiliza para referirse a un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito anormal de alfa-sinucleína en el citoplasma de neuronas o de células gliales, o en el neurópilo. En la enfermedad de Parkinson y en la demencia por cuerpos de Lewy, los depósitos de alfa-sinucleína constituyen el componente principal de los cuerpos de Lewy y de las neuritas distróficas; también, en menor proporción, la alfa-sinucleína se deposita en el citoplasma de células gliales. En la atrofia multisistémica, la alfa-sinucleína se acumula en las inclusiones citoplásmicas de las células oligodendrogliales y en las neuronas, así como en las neuritas distróficas en el tronco del encéfalo. Finalmente, el fragmento medio de 61-95 aminoácidos de alfa-sinucleína es el componente no-A β del amiloide de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer. Los depósitos de alfa-sinucleína en estas enfermedades tienen en común la configuración fibrilar, pero difieren en la unión de α -sinucleína con distintas proteínas en cada una de las

enfermedades, con la excepción de las ubiquitinas que se encuentran en las distintas inclusiones. No se conoce el mecanismo por el que la α -sinucleína se fragmenta, se libera al espacio extracelular y forma el 10% del amiloide de las placas seniles. Interacciones de β A4 y α -sinucleína pueden explicar la unión de estos productos resultantes de la fragmentación anómala de proteínas precursoras. Por otra parte, distintos estudios han demostrado que la α -sinucleína puede formar estructuras fibrilares y dar lugar a formas insolubles y a agregados de alto peso molecular in vitro y en las alfa-sinucleinopatías. Aunque estudios in vitro han señalado el efecto tóxico de las fibrillas de alfa-sinucleína, no se conoce el efecto del depósito de la α -sinucleína sobre la supervivencia celular en las α -sinucleinopatías (10).

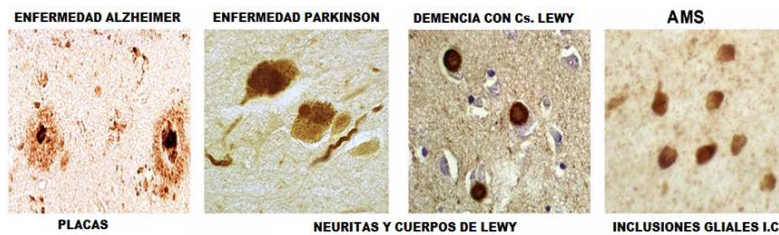


Ilustración 1: Ejemplos de alfa sinucleína en enfermedades neurodegenerativas

El contenido de los sueños de los pacientes con TCSR suele ser desagradable incluyendo discusiones, peleas, persecuciones, robos, ataques de animales o personas y caídas o accidentes. No sólo se habla de situaciones de agresión física, también la agresión verbal puede estar incluida en la descripción de estos sueños. Puede o no reconocer las caras de sus agresores y el contexto suele estar situado en lugares del pasado del paciente, como podría ser su antiguo lugar de trabajo o la casa donde creció. Ocasionalmente, se objetiva un contenido cómico y es excepcional el sexual o alimentario. Normalmente los pacientes niegan recordar los sueños y suelen ser las personas con las que comparten cama o habitación quienes describen estos sueños vividos. Este es el motivo por el cual la mayoría de los que padecen este trastorno, que duermen solos, nunca acuden al médico. Otros pacientes con TCSR refieren que nunca recuerdan lo que sueñan. Cuando se despierta a un paciente durante un episodio de TCSR puede o no recordar lo que soñaba.

Los pacientes durante el sueño REM pueden gritar, gemir, sollozar, llorar, hablar (en la mayoría de ocasiones el contenido no se entiende), decir o gritar palabrotas o expresiones soeces y en ocasiones incluso pueden reír o cantar. Los movimientos suelen ser manotazos, puñetazos, patadas, y menos frecuentemente pueden dar mordiscos, incorporarse en la cama, saltar y caerse de la cama, levantarse de la cama y deambular por la habitación. No es infrecuente que al dar manotazos tiren los objetos de la mesita de noche, golpeen al acompañante lesionándole o se lesionen así mismos. Estas conductas pueden producir lesiones como hematomas, laceraciones, equimosis, incisiones, fracturas (costales, extremidades, escapulares, vertebrales) e incluso se han descrito hematomas subdurales tras caídas bruscas de la cama. A diferencia de los sonámbulos, los pacientes con TCSR permanecen con los ojos cerrados cuando presentan estas conductas.

La presencia de estas conductas no tiene por qué ser constante en el tiempo, mientras que la falta de atonía en sueño REM sí está presente, aunque su intensidad sea variable.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de TCSR se estima en 0.05-2.1% de la población general en sujetos de más de 55 años (2) (11) (12) (13). La prevalencia en España se estima en el 0.74% de la población (14).

Es una entidad clínica infradiagnosticada ya sea por motivos técnicos, como la ausencia de un laboratorio de sueño para su correcto diagnóstico, como el no acudir al médico por no entender estas experiencias durante el sueño como una posible patología a considerar (2).

El TCSR es un trastorno predominante en los hombres que generalmente aparece después de los 50 años. Sin embargo, puede surgir desde la infancia y cuando comienza en adultos de menos de 50 años, la demografía, las características clínicas y la etiología pueden diferir.

Las presentaciones en este grupo de personas más jóvenes tienden a ser menos violentas y suelen estar relacionadas con el uso de fármacos como los antidepresivos tricíclicos (AT) o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) así como la presencia de otras enfermedades como la narcolepsia (9).

El TCSR ocurre en el 40-60% de los pacientes con EP (15), y el 80% o más de los pacientes con TCSR idiopático eventualmente desarrollan EP o DCL (16).

Por razones desconocidas, la forma idiopática del TCSR es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres. La razón no es hormonal, ya que las hormonas femeninas y masculinas son normales en los pacientes con TCSR idiopático cuando se compara con controles (17).

En la población más joven con este trastorno hay una mayor paridad sexual. Es posible, que en las mujeres el TCSR sea igual de frecuente que en los hombres, pero con una manifestación clínica más liviana, y por lo tanto más difícilmente detectable por parte de la paciente y de su pareja (2).

EL SUEÑO Y SUS FASES:

El sueño es una parte integral de la vida cotidiana, una necesidad biológica que permite restablecer las funciones físicas y psicológicas esenciales para un pleno rendimiento (18). La palabra sueño (del latín «somnus», que se conserva en los cultismos *somnífero*, *somnoliento* y *sonámbulo*) designa tanto el acto de dormir como la actividad de la mente durante ese periodo de descanso (19).

En el adulto, el sueño nocturno de unas ocho horas se organiza en 4-5 ciclos de unos 90-120 minutos, durante los cuales se pasa de la vigilia a la somnolencia (estadio o fase I), de allí al sueño ligero (fase II), de allí al sueño lento o profundo (fase III) y finalmente al sueño REM. Su distribución estándar en un adulto sano es aproximadamente la siguiente: Fase I, el 5 %; Fase II, el 50 %; Fase III, el 20 % y Fase REM, el 25 %.

- La Fase I del NREM (fase del sueño ligero) es la transición desde la vigilia al sueño; se reconoce por la desaparición del patrón regular α (*alfa*, de amplitud de onda alta y regular, de 8 a 13 Hz) y la instauración de la onda θ (*theta*, de un patrón de amplitud baja y de frecuencia mixta, predominantemente en el intervalo de 2 a 7 Hz), con movimientos oculares lentos "en balancín".

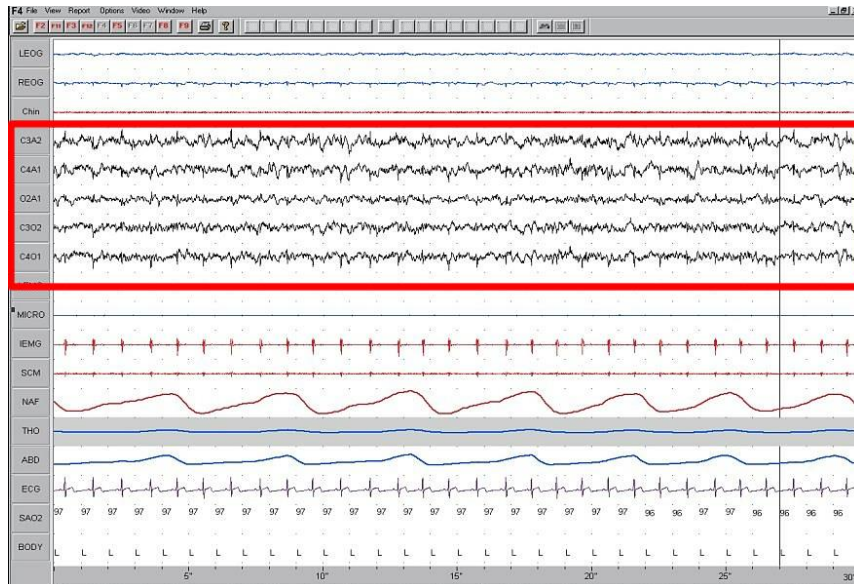


Figura 1. Registro de la la Fase I del NREM

La Fase II del NREM se define por la aparición de complejos K y de husos de sueño o “spindles” superpuestos a una actividad de base similar a la del estado 1. Los complejos K son descargas lentas, negativas (hacia arriba) y de amplitud elevada que se continúan inmediatamente después por una deflexión positiva (hacia abajo). Los husos de sueño son descargas de alta frecuencia de corta duración que presentan una amplitud característica con subidas y bajadas. No hay actividad ocular y el EMG da un resultado similar al estado 1.

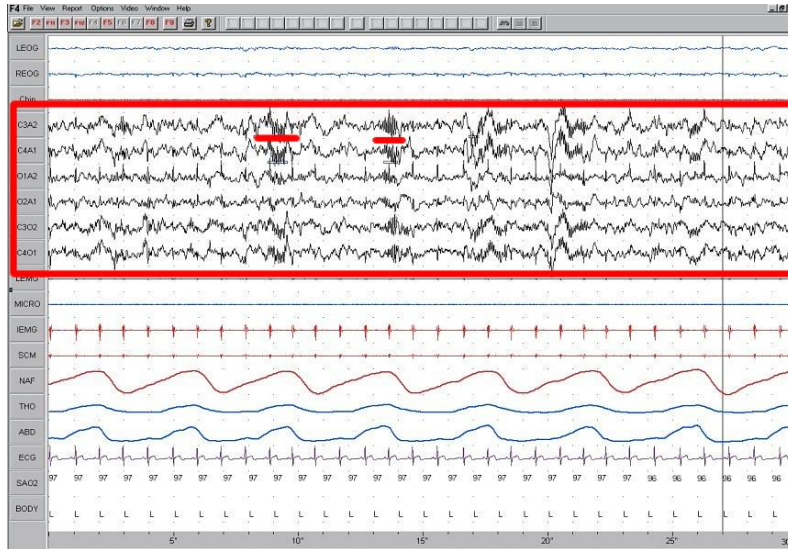


Figura 2. Registro de la Fase II del NREM

La Fase III del NREM es la fase de mayor profundidad en el sueño, y se caracteriza por una actividad δ (delta, de amplitud elevada, > 75 mV, y de 0,5 a 2 Hz). Los husos del sueño pueden persistir y sigue sin haber actividad ocular. La actividad del EMG permanece en un nivel reducido y de alto voltaje, que comprende al menos el 50% del registro. La fase III del NREM se denomina sueño de ondas lentas (SOL), sueño delta o sueño profundo.

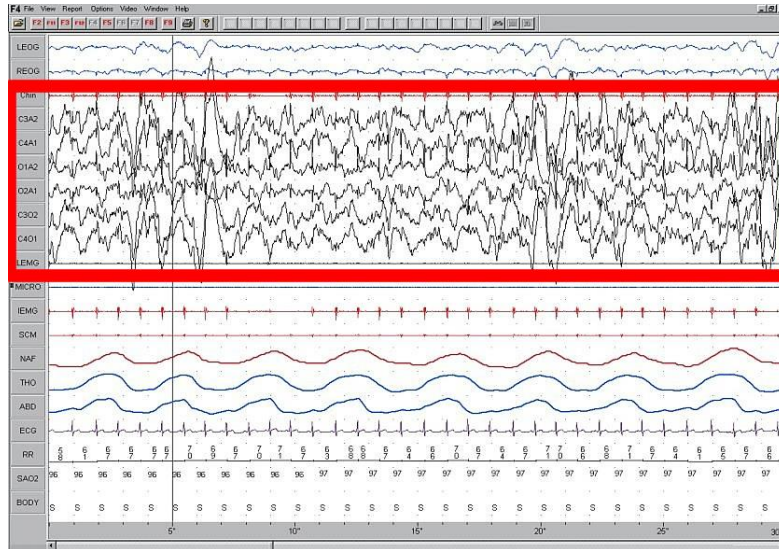


Figura 3. Registro de la Fase III NREM

Sueño de movimientos oculares rápidos más conocido como fase REM (en inglés), y también como sueño paradójico, se caracteriza por un electroencefalograma (EEG) de baja amplitud y de frecuencia mixta similar al de la fase I del NREM. Se producen brotes de actividad más lenta (3 a 5 Hz) con deflexiones negativas superficiales ("ondas en diente de sierra") que se superponen con frecuencia a este patrón. El electrooculograma (EOG) da muestras de movimientos oculares rápidos similares a los que se observan cuando la persona permanece despierta y con los ojos abiertos. La actividad del EMG permanece ausente, un reflejo de la atonía muscular completa de la parálisis motora descendente característica de este estado. En esta etapa se presentan las ensoñaciones (fase onírica). Es habitual que se presenten de 4 a 6 periodos de sueño REM durante la noche.

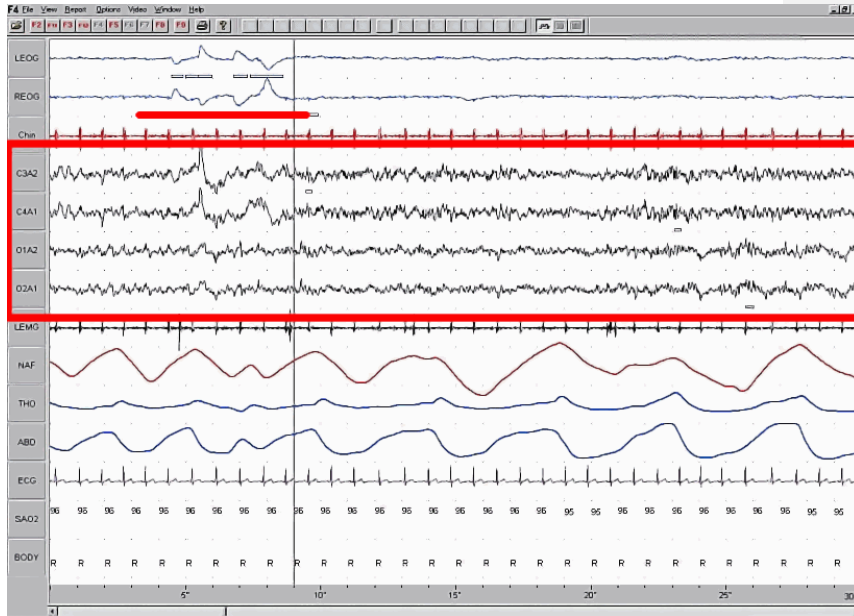


Figura 4. Registro de la Fase REM

FISIOPATOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA DEL SUEÑO

El sueño es un estado complejo que está influenciado por múltiples factores. En él se incluye el sistema de ritmo circadiano, circuitos neuronales especializados en la regulación homeostática del sueño, el sistema neuroendocrino y variables genéticas y ambientales. Es difícil caracterizar el papel que juega cada uno de estos factores individualmente, ya que interactúan en múltiples niveles y a veces de forma bidireccional (8).

El ritmo circadiano

Los ritmos biológicos son un producto adaptativo de la evolución biológica frente a la periodicidad inmutable de las variables medioambientales, principalmente el devenir del día y la noche. Los ritmos biológicos más estudiados en cronobiología son los circadianos ('circa', del latín "aproximadamente" y 'diano', "un día"; es decir, aquello que presenta una periodicidad cercana a las 24 horas) (20).

El ritmo circadiano ayuda a coordinar los cambios fisiológicos y de comportamiento en un organismo a un ritmo cercano de 24 horas. Los ritmos circadianos sistémicos en humanos se mantienen a través de la función de un reloj maestro que se localiza en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo, que recibe información de la retina y sincroniza las oscilaciones en los órganos periféricos con el ciclo de luz / oscuridad (sistema de melanopsina-retinohipotalámico) (21).

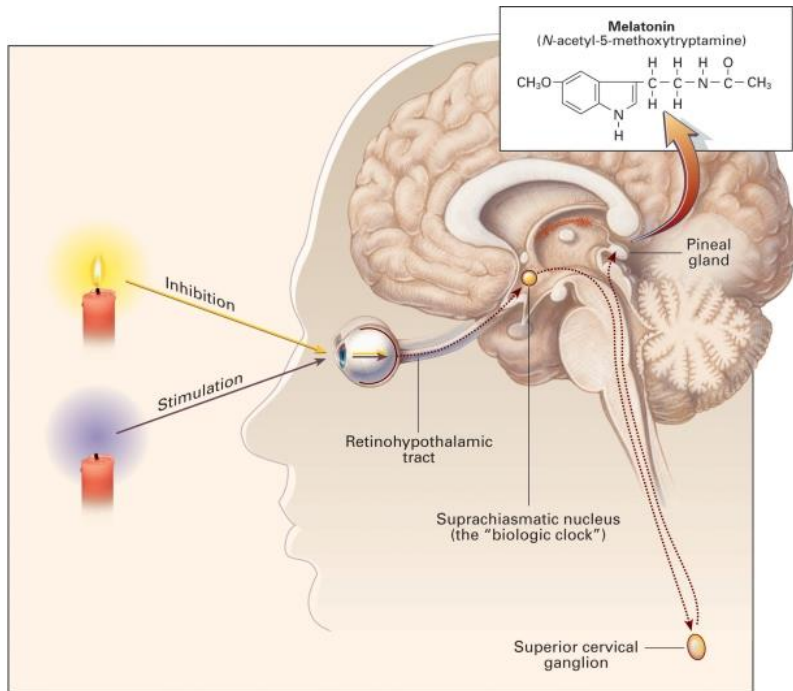


Ilustración 2. Regulación del núcleo supraquiasmático

Los estudios realizados durante las últimas 3 décadas han descrito una variedad de anomalías circadianas que se producen tanto con el envejecimiento como en las EN (22) (23) como la EP (24) o la Corea de Huntington (25) en humanos y en animales de experimentación (26).

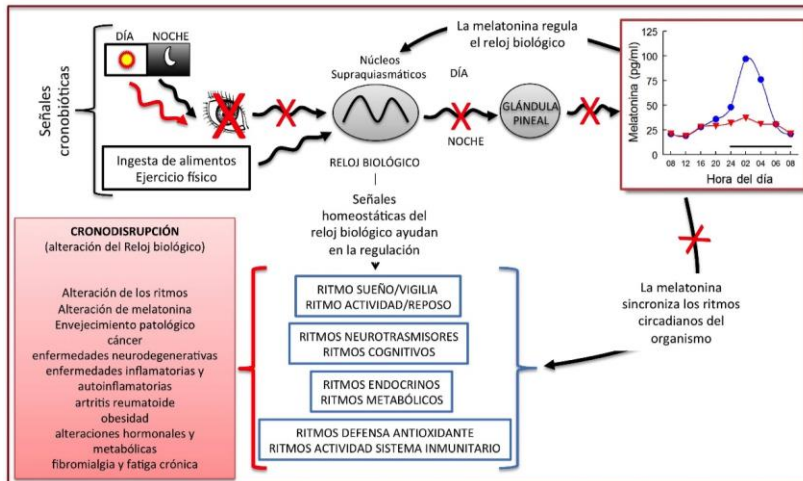


Ilustración 3: Consecuencias de la alteración del ritmo circadiano

Circuitos neuronales especializados en la regulación homeostática del sueño

Los circuitos neuronales que regulan el sueño pueden describirse ampliamente en cuatro subsistemas: la vigilia, las fases de sueño No REM (NREM), la fase REM y la fase de cambio entre REM-NREM.






















La transición de la vigilia al sueño NREM se asocia con signos de actividad eléctrica cerebral caracterizada por períodos prolongados de hiperpolarización y un aumento de la conductancia de la membrana en las neuronas talamocorticales, con la consecuencia de que los mensajes aferentes se inhiben y la corteza cerebral es privada de señales del exterior (28).





Los cambios en las propiedades de activación de las neuronas que forman estos circuitos producen parasomnias, incluido el trastorno de conducta del sueño REM, llevando consigo cambios en los neurotransmisores (8).

Sistema neuroendocrino

Se sabe que los neuromoduladores y las moléculas de monoamina (melatonina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina y orexina) desempeñan un papel clave en la regulación de las transiciones entre los estados de vigilia-sueño y los cambios relacionados en la excitabilidad cortical.

Tabla 1: Activación y desactivación de los diferentes componentes del sueño y la vigilia

NEUROTRANSMISOR	ORIGEN	VIGILIA	NREM	REM
Acetilcolina	N. Basal N. TLD y TPP			
Serotonina	N del Rafe			
Noradrenalina	LC			
Histamina	N.Tuberomamilar			
Respuesta sensorial				
Respuesta motora				
Corteza cerebral				

 Activado  Desactivado  Parcialmente activado  Muy disminuido

OREXINA/HIPOCRETINA

En el caso de la orexina se ha observado como la activación de las neuronas de orexina son capaces de despertar a ratones del sueño (29). La destrucción selectiva o la pérdida degenerativa de las neuronas orexinas en humanos se asocia con la narcolepsia (30). Se ha comprobado su papel neurofarmacológico en la activación de las neuronas “REM off” que afectan en la fisiología normal del sueño de los individuos que sufren TCSR (31).

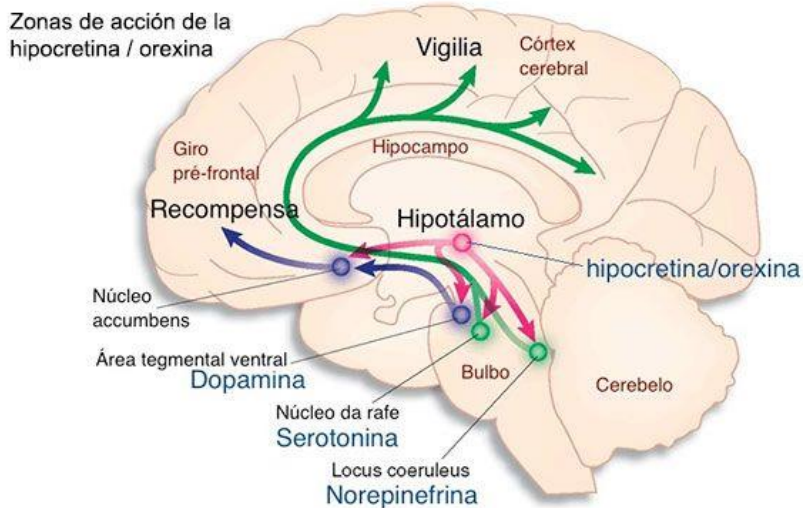


Ilustración 4: Zonas de acción de la hipocretina u orexina

MELATONINA

La melatonina es una hormona que interviene en el ciclo natural del sueño. Es encontrada en seres humanos, animales, plantas, hongos y bacterias, así como en algunas algas; en concentraciones que varían de acuerdo al ciclo diurno/nocturno. Los niveles naturales de la melatonina en sangre son más altos por la noche. Algunas investigaciones sugieren que los suplementos de melatonina pueden ser útiles para tratar los trastornos del sueño, como la fase de sueño retrasada, y para proporcionar un poco de alivio del insomnio y del desfase horario.

La melatonina es sintetizada por los pinealocitos en la glándula pineal y su producción se ve afectada por la edad y por la presencia de EN (32). Además de su papel como promotor del sueño, también se observa que la melatonina desempeña un papel en la eliminación de radicales libres y tiene un efecto antioxidante (33).

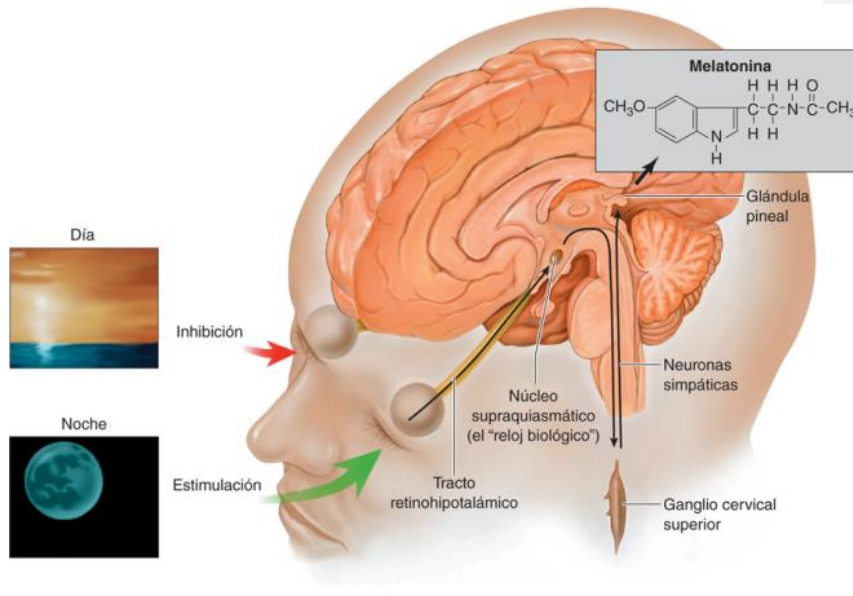


Ilustración 5: Fisiología de la melatonina

ACETILCOLINA

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor de la unión neuromuscular (la sinapsis entre el nervio y el músculo). En el cerebro es producida por neuronas de proyección difusa que tienen los cuerpos celulares en el tronco encefálico y en el prosencéfalo basal y proyectan hacia la corteza cerebral y el hipocampo. También es producida por interneuronas del estriado. La ACh en el encéfalo anterior influye sobre muchos procesos incluyendo la motivación, el aprendizaje y la memoria (34). Desde hace tiempo los investigadores saben que los agonistas colinérgicos aumentan los signos del EEG de activación cortical y que los antagonistas colinérgicos los disminuyen (35). Se ha observado que la liberación de ACh en el hipocampo y en el córtex eran altos durante la vigilia y el sueño REM, mientras que durante el sueño NREM los niveles eran bajos (36). Se ha comprobado que la ACh actúa inhibiendo las células "REM-off" que a su vez actuaban inhibiendo a las células "REM-on" que afectaban al TCSR (31).

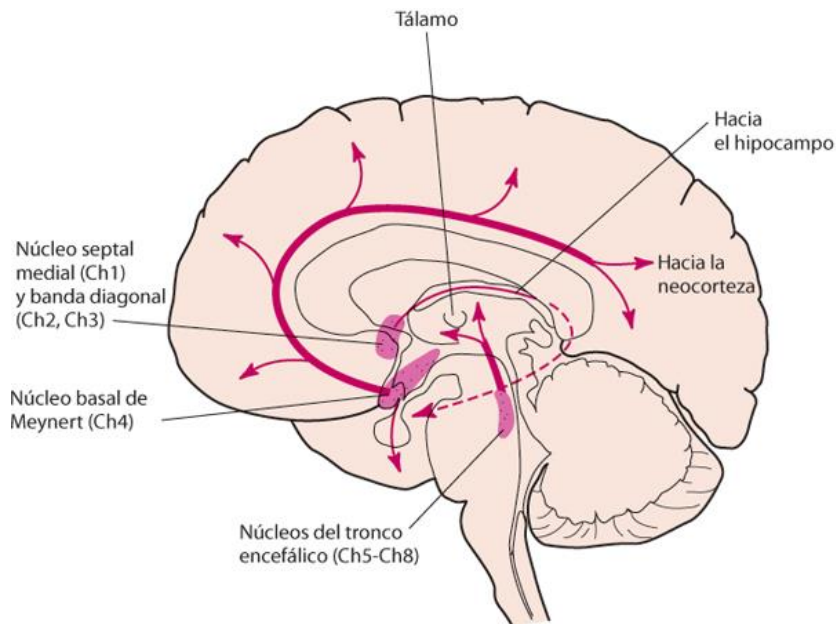


Ilustración 6: Sistema de proyección de la acetilcolina

NORADRENALINA

La Noradrenalina (NA) se sintetiza en núcleos del bulbo y el puente, siendo el locus coeruleus (LC) el más destacado de ellos. El LC proporciona prácticamente toda la NA de la corteza cerebral. La NA regula el estado de activación, la atención, la vigilancia y la memoria. Las fibras NA descendentes modulan señales del dolor aferentes. Se ha comprobado como Norepinefrina localizada en el Locus coeruleus actúa activando las neuronas “REM-off” involucradas en la regulación del TCSR (31).

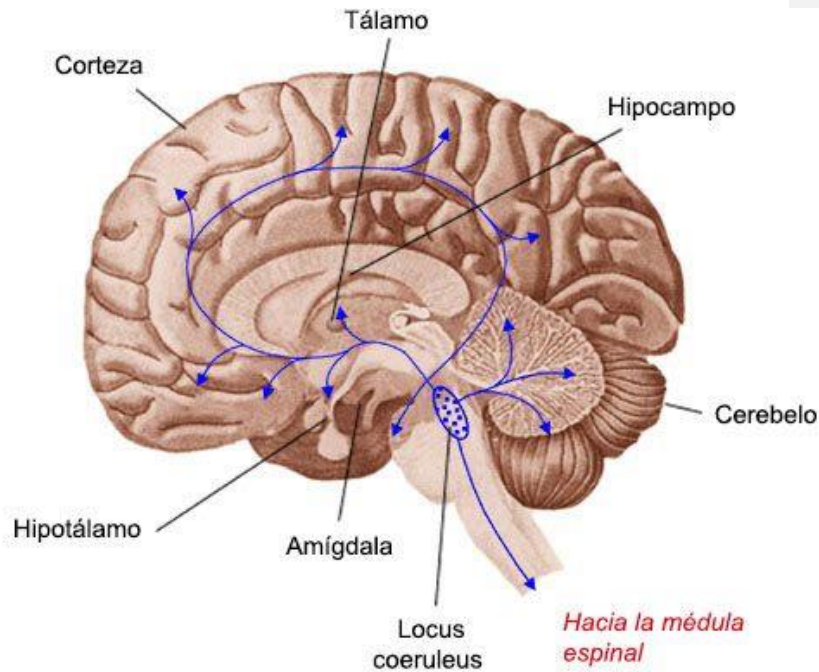


Ilustración 7: Sistema de proyección de Noradrenalina

SEROTONINA

La serotonina (SE), 5HT o 5-hidroxitriptamina, es sintetizada por neuronas de los núcleos del rafe del mesencéfalo. Sus axones proyectan de manera muy difusa en el cerebro para influir sobre diversos circuitos implicados en el estado de activación, el procesamiento sensorial, el estado de ánimo y las emociones.

La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y activación (arousal) cortical, facilitando movimientos automáticos y continuos como masticar o andar, pero sin embargo cuando se quiere dar respuesta a un estímulo nuevo, la actividad de las neuronas serotoninérgicas disminuye. Estas neuronas alcanzan su máxima actividad durante la vigilia, mientras que disminuyen durante el sueño lento NREM y sobre todo durante el sueño REM (37).

Se ha comprobado como la Serotonina localizada en los Núcleos del Rafe actúan activando las neuronas “REM-off” involucradas en la regulación del TCSR (31).

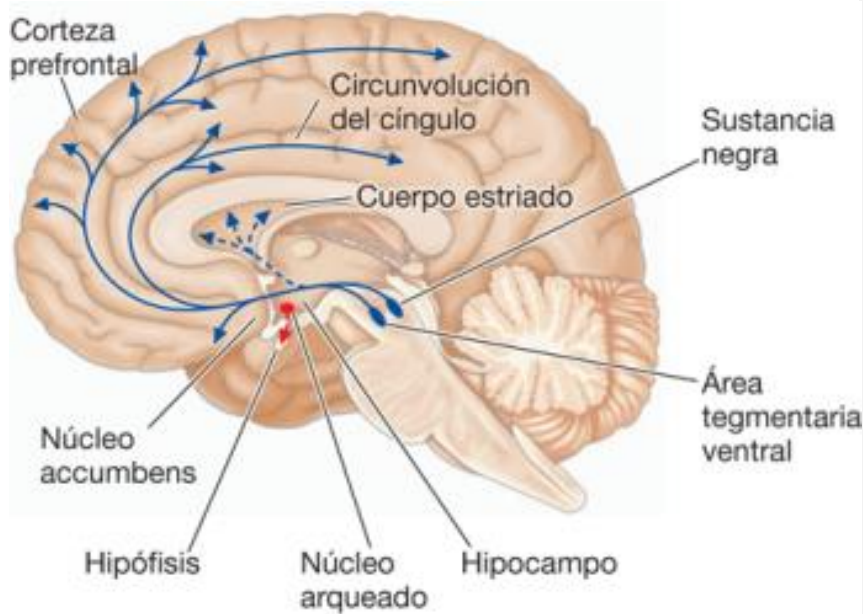


Ilustración 8: Sistema de proyección de Serotonina

HISTAMINA

La histamina es producida por neuronas en los núcleos tuberomilares que se encuentran en el hipotálamo posterior. Estas neuronas proyectan a todo el cerebro para regular el estado de activación cortical (vigilia). La inactividad de las neuronas histaminérgicas promueve el sueño. La actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia, pero baja durante el sueño NREM y REM (39)

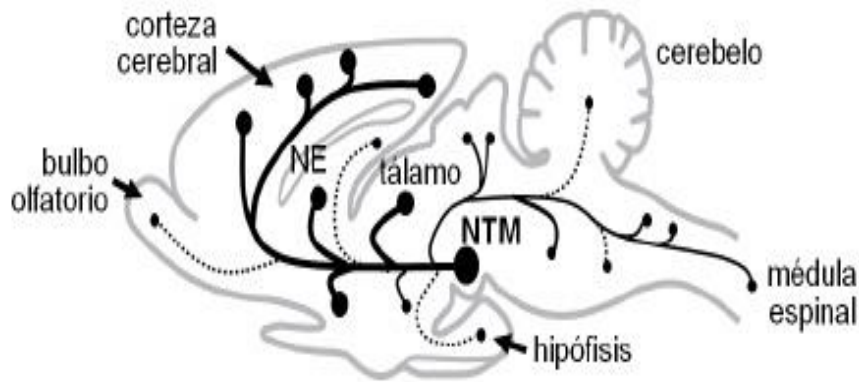


Ilustración 9: Sistema de proyección histaminérgica

FISIOPATOLOGÍA DEL SUEÑO REM

Para conocer la fisiopatología del TCSR, es necesario dar un breve repaso a las estructuras encefálicas y neurotransmisores que intervienen en la génesis del sueño REM, con énfasis a la atonía muscular de esta fase.

El sueño REM se caracteriza, a diferencia del sueño NREM, por presentar episodios de movimientos oculares rápidos, atonía muscular, además de una actividad cortical similar a la actividad que se registra en el EEG de vigilia al hacer abrir los párpados.

Experimentalmente con técnicas de sección del tallo cerebral a distintos niveles, se ha podido demostrar que el sitio principal donde se genera el sueño REM está localizado a nivel del puente o protuberancia.

La porción dorsal del puente (tegmento pontino) contiene un grupo de células y tractos de fibras ascendentes conocidas como sistema activador reticular ascendente (SARA), cuya parte más rostral se conoce como núcleo reticular pontis oralis (NRPO) y es el que originaría la descarga en el sueño REM, más específicamente en el área localizada en su parte lateral, ventral al núcleo ceruleus, ya que se ha demostrado que su destrucción produce la desaparición del sueño REM y esta misma zona en el sueño REM descarga selectivamente (células “REM-on”) algunas de ellas secretando acetilcolina.

Por el contrario, las células “REM-off”, de apagado, han sido encontradas en el LC noradrenérgico y en el sistema serotoninérgico del rafe, estas células descargan, como ya

se mencionó, normalmente durante la vigilia, parcialmente en el sueño NREM y no descargan durante el sueño REM (40).

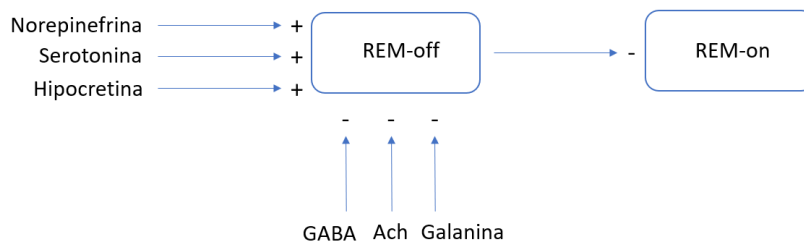


Ilustración 10: activadores e inhibidores de las neuronas REM

La atonía que se observa en el sueño REM ha sido reproducida experimentalmente por estimulación eléctrica de algunas áreas del tallo cerebral, incluyendo los núcleos pedunculopontinos (TPP), el núcleo retrorubral de la parte inferior del mesencéfalo y el núcleo magnocelular (de Magoun y Rhines) del bulbo medial. La vía se conformaría con los axones de los núcleos tegmental laterodorsal (TLD) y TPP, que por el haz tegmentoreticular desciende hacia el bulbo en su parte medial para hacer sinapsis liberando glutamato en los núcleos magnocelular y Ach en el paramediano. Desde estos núcleos el estímulo continúa por intermedio del tracto retículoespinal lateral, hasta las células de la asta anterior de la médula que son inhibidas por la liberación de glicina, produciéndose una hiperpolarización y la inhibición postsináptica que resulta en la atonía muscular del sueño REM.

Existen algunos fenómenos asociados al sueño REM que no han sido aclarados de forma definitiva todavía, como la atonía sola sin los otros fenómenos del sueño REM, que pueden ser realizados experimentalmente reproduciéndose un modelo de cataplejía (la disminución súbita del tono muscular) como ocurre en pacientes con narcolepsia.

En los gatos, en cambio, se puede reproducir sueño sin atonía en lesiones del núcleo perilocus ceruleus y tegmental laterodorsal del puente, lo que probablemente interrumpe la vía tegmentoreticular, además, de acuerdo al nivel de la lesión, el animal se tornará violento, lo que se podría relacionar con las alteraciones del comportamiento similares

observadas en ciertos pacientes en sueño REM dando la impresión de que estos como que “actúan en sus sueños.”

Los otros componentes neurofisiológicos del sueño REM serían las ondas pontogeniculooccipitales (PGO) que aparecen intermitentemente (forma fásica) del sueño REM, probablemente responsables de las “ondas en diente de sierra” a partir de la estimulación del tegmento dorsolateral del puente en una zona conocida como zona parabraquial, por ser adyacente al brachium conjuntivum. Las puntas PGO facilitan los movimientos oculares rápidos. Estas descargas se proyectan al tálamo y corteza occipital donde estimularían distintas áreas ocasionando los ensueños.

Los movimientos oculares rápidos aparecen intermitentemente durante el sueño REM por activación de los núcleos tegmental laterodorsal y los pedúnculos-pontinos, que estimulan los núcleos periaabducens en la región dorsomedial de la protuberancia. En ocasiones se acompañan de otros fenómenos fásicos como las mioclonías faciales o de miembros inferiores, que ya se mencionó, por activación de los núcleos reticularis pontis caudalis y magnocefalar. Este último, involucrado en la atonía muscular, tiene receptores del glutamato que no son *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) dependientes, pero la estimulación de los receptores NMDA en la misma región podrían explicar las contracciones musculares observadas en el REM.

Las variaciones del ritmo cardiorrespiratorio y la presión arterial se deben al estímulo fásico sobre los núcleos parabraquiales laterales y mediales de la protuberancia. La estimulación eléctrica de la región tegmental ventral del mesencéfalo y ventrolateral del puente en los monos, producen erecciones peneanas en el sueño REM (40).

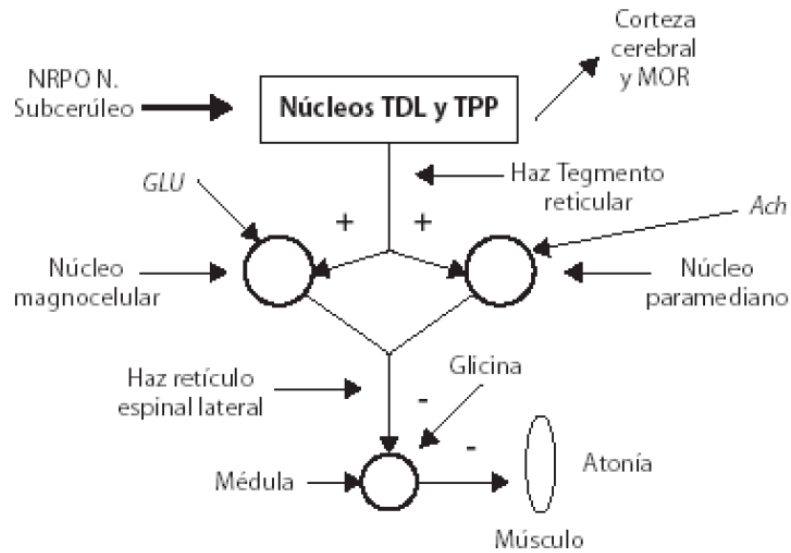


Ilustración 11: Estructuras y conexiones que participan en el sueño REM y la atonía del REM

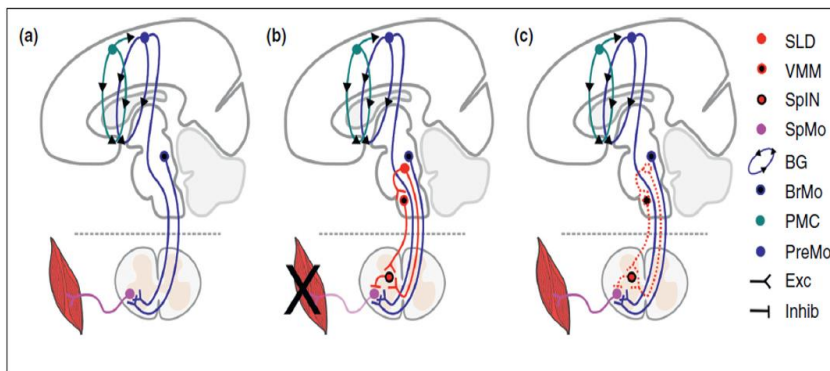


Ilustración 12: Modelo simplificado de la interacción de la función motora en humanos y la atonía en sueño REM. **A) En vigilia**, donde la Corteza Motora Primaria (PMC) y la Corteza Premotora (PreMo), modulados por los ganglios basales (BG) y también núcleos motores del tronco de encéfalo (BrMo), proyectan hacia las motoneuronas espinales (SpMO) conduciendo la señal motora. **B) Durante períodos del sueño REM**, las neuronas del N. tegmental laterodorsal (SLD) proyectan hacia interneuronas espinales (SpIN) localizadas en la región ventromedial medular (VMM), inhibiendo las SpMO y por tanto produciendo atonía. **C) En TCSR**, la degeneración del SLD y/o VMM que favorecían esta inhibición, provocan una actividad motora durante la fase REM.

FENOTIPOS MOTORES EN TCSR

Los pacientes con TCSR pueden tener comportamientos motores simples y / o complejos, que a menudo ocurren en el mismo paciente. Los movimientos o comportamientos motores simples que aparecen son de tipo mioclónicos, desiguales y sin propósito en su movimiento, mientras que los movimientos motores complejos a menudo coinciden con la complejidad y la solidez de un comportamiento que se establecería durante la vigilia, aunque con los ojos cerrados. Los movimientos motores simples en TCSR ocurren con frecuencia, en casi todos los períodos de sueño REM, mientras que los movimientos complejos son menos comunes y varían según la noche.

Las lesiones del núcleo sublaterodorsal (SLD) del LC en roedores producen tanto contracciones mioclónicas simples como comportamientos complejos que afectan al movimiento y el salto. Como se esperaba, los casos de TCSR con comportamiento complejo incluyen pacientes con lesiones del homólogo humano (núcleo TDL). Casos que sólo muestran comportamientos simples, como el TCSR en la narcolepsia con cataplejía y el TCSR inducido por antidepresivos, pueden ser el resultado de una disfunción del núcleo TDL menos grave y, por lo tanto, una pérdida menos grave de atonía, o de una disfunción en otros circuitos moduladores de la atonía REM, incluidos sitios localizados en la unión mesopontina (11).

Las diferentes clases de comportamiento motor en el TCSR también pueden depender del origen de la aferencia motora. Los comportamientos motores simples pueden surgir de la corteza o de los generadores de patrones motores del tronco encefálico (41) y de los circuitos locales en la médula espinal, mientras que los comportamientos motores complejos surgen de las áreas motoras primarias y suplementarias corticales. Los comportamientos motores complejos durante el sueño REM en humanos pueden estar asociados con el contenido de los sueños, por ejemplo, acciones motoras complejas como fumar o el comportamiento defensivo violento que puede ocurrir durante una pesadilla en la que un paciente está siendo atacado. Por otro lado, el impulso fásico para las contracciones simples, por ejemplo, las contracciones de la mandíbula y la lengua que surgen de la rama del núcleo motor del nervio trigémino, son impulsados por neuronas glutamatérgicas (GABA) de regiones del tronco cerebral como el núcleo reticular parvocelular u otros generadores de patrones. Estas contracciones recuerdan las

contracciones neonatales del sueño activo, que pueden surgir de los generadores del tronco cerebral y de la médula espinal. Otros eventos fásicos, incluyendo movimientos oculares o fluctuaciones autonómicas, pueden no ser perturbados en el TCSR, lo que sugiere que el TCSR produce una perturbación en el circuito que inhibe los eventos fásicos, en lugar de una perturbación en el circuito que genera eventos fásicos.

La cantidad y la estructura del sueño REM se conservan principalmente en el TCSR. El número, la densidad y la latencia de inicio de los períodos de sueño REM son normales en la mayoría de los casos de TCSR, aunque el contenido de los sueños en fase REM pueda llegar a ser más primario o violento.

La interacción de las neuronas REM-on y REM-off regula las transiciones y el mantenimiento del sueño REM. Las neuronas GABAérgicas de REM-on en el tegmento laterodorsal caudal (cTDL) interactúan con las neuronas de REM-off en la sustancia gris periacueductal ventrolateral y el tegmentum pontino ventrolateral, que también reciben entradas del núcleo preóptico ventrolateral, las neuronas de la hormona concentradora de melanina del hipotálamo, así como el tegmento pedunculopontino del tronco encefálico, el LC y el núcleo de rafe dorsal. La salida de las neuronas REM-on sobre las neuronas glutamatérgicas incluye proyecciones para el cerebro anterior a través de los núcleos parabraquiales / precoeruleus, así como la antes mencionada VMM y las proyecciones de la médula espinal que regulan atonía. Las lesiones localizadas en el núcleo SLD en ratas no alteran el tiempo de sueño REM, pero las lesiones que afecten al glutamato en los circuitos de sueño SLD y REM en la cTDL reducen el tiempo de sueño REM y la consolidación del período de sueño REM. La falta de cambios bruscos en el sueño REM en la mayoría de los casos de TCSR sugiere una patología específica que afecta a los circuitos de atonía REM, en lugar de una disfunción general en los circuitos de sueño REM (11).

TCSR Y EN

El análisis de los comportamientos de TCSR y los circuitos de atonía REM también pueden revelar aspectos del TCSR en el contexto de una EN (11) (12) (16). En la EP, la disfunción de los ganglios basales afecta a la función motora. EL TCSR en la EP es compatible con la deposición de alfa-sinucleína. La pérdida de dopamina que caracteriza a la EP no contribuye al TCSR, ya que los agonistas dopaminérgicos tienen un efecto

limitado sobre los síntomas de TCSR. Algunos de los pacientes con EP nunca presentan síntomas de TCSR lo que sugiere que la disfunción neuronal puede afectar la sustancia negra compacta (SNc) y las neuronas del núcleo TDL pueden presentarse en la EP con TCSR o por separado en EP sin TCSR o TCSR idiopático. Actualmente existen estudios donde intentan asociar el TCSR y la EP a la presencia de niveles bajos de ácido úrico (42).

Sin embargo, el TCSR se produce en el 40-60% de los pacientes con EP y el 80% o más de los pacientes con TCSR idiopático eventualmente desarrollan EP o DCL. Del mismo modo, casi todos los pacientes con AM, tienen TCSR, mientras que la presencia de TCSR en enfermedades degenerativas como la parálisis supranuclear y la enfermedad de Alzheimer es extremadamente rara (11).

En la EP con TCSR, así como en la AM con TCSR, los síntomas de movimiento y alteraciones en la voz presentes durante la vigilia mejoran durante el sueño REM, aunque este comportamiento motor mejorado no es tan fino como el comportamiento normal ya que los movimientos durante el TCSR serían generados por la corteza motora y seguirían el tracto piramidal sin pasar por el sistema extrapiramidal y, por tanto, no mediados por los ganglios basales. Estos movimientos serían eventualmente transmitidos a las neuronas motoras inferiores debido a que las lesiones del tronco cerebral interrumpen las vías pontomedulares que median la atonía del sueño REM (43).

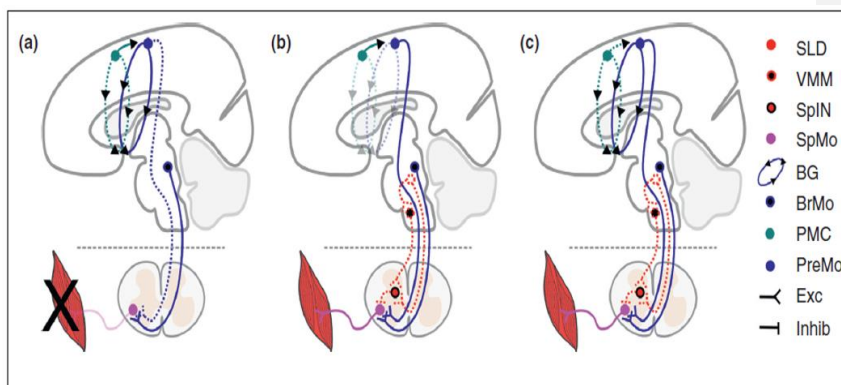


Ilustración 13: Modelo simplificado de la interacción de la función motora en la EP y atonía del REM.

A) Durante vigilia en pacientes con EP; una alteración de los ganglios basales (BG) perjudica a la función motora. En caso de TCSR y EP, la lesiones en TDL y/o VMM terminan por no inhibir las señales motoras descendentes,

resultando en comportamientos motores que en algunos casos mejoran con el paciente despierto. Esto puede ser debido al bypass que produce la alteración de los BG sobre la PMC o PreMo sobre la modulación normal de este circuito cuando se encuentra en sueño REM (B) o una reducción específica en la influencia disfuncional de PreMo en el componente motor de la PMC debido a diferentes topografías de los circuitos entre los BG con la PreMo y la PMC.

DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS

El diagnóstico del TCSR debe ser clínico y polisomnográfico con registro audiovisual sincronizado. Actualmente, la International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) requiere la realización de un polisomnograma para poder realizar el diagnóstico de TCSR (44). En el caso de nuestra tesis usaremos la sospecha clínica y el estadiaje de TCSR que sugiere la AASM para tratar de explotar los datos.

La sospecha clínica la encontramos cuando los pacientes o sus acompañantes refieren durante el sueño conductas vigorosas o violentas junto a somnolencia que se asocian a sueños de temática desagradable. Estos hallazgos clínicos deben confirmarse polisomnográficamente demostrando que en el sueño REM se pierde la atonía muscular característica de esta fase coincidiendo con conductas anormales. Por ello, lo ideal es que los registros polisomnográficos sean acompañados de monitorización audiovisual simultánea que permita detectar movimientos anormales durante un sueño REM sin atonía (2). En el sueño REM normal hay atonía muscular, pero puede darse el caso de existir descargas fásicas intermitentes que en ocasiones se asocian a leves y discretos movimientos de la boca o dedos, especialmente en las extremidades inferiores. La actividad fásica es más frecuente en las extremidades superiores que en las inferiores. La actividad fásica en las extremidades es más frecuente en los músculos distales que en los proximales. La actividad fásica se encuentra especialmente en el mentón, seguida del flexor superficial de los dedos en las extremidades superiores y del extensor breve de los dedos en las extremidades inferiores. Para obtener una mayor sensibilidad en la señal del PSG para diagnosticar TCSR, el montaje del polisomnograma debe contener señal de EMG en el mentón, los dos flexores superficiales de los dedos y los dos extensores breves de los dedos. Este tipo de montajes captan hasta un 94% de la actividad fásica de los movimientos que se produce en fase REM en los pacientes con TCSR idiopático. En el caso de no obtener

los hallazgos esperados pero la sospecha de TCSR es alta, puede repetirse el estudio para estar más seguros del diagnóstico y decidir si lo que estamos observando es normal o patológico. Esto es debido a que la actividad motora puede variar de una noche a otra (45).

LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS POLISOMNOGRÁFICOS ESTABLECIDOS EN 2005 POR LA AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM)

- a) Presencia de un sueño REM sin atonía: aumento constante o intermitente de la actividad electromiográfica en el mentón o un aumento de la actividad fásica electromiográfica en el mentón o en las extremidades (inferiores o superiores).
- b) Como mínimo uno de estos dos:
 - 1. Historia de conductas vigorosas durante el sueño que producen lesiones, tienen el riesgo de producir lesiones o fragmentan la continuidad del sueño.
 - 2. Conductas anormales durante el sueño REM detectadas durante el estudio polisomnográfico.
- c) Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM coincidiendo con la actividad motora.
- d) El trastorno del sueño no se explica por otra alteración del sueño, enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas, o por el uso de un fármaco o una sustancia.

LOS CRITERIOS DE ESTADIAJE REVISADOS EN 2017 POR LA AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM) EN EL SCORING MANUAL VERSION 2.4

- a) Actividad muscular sostenida (actividad tónica) en el sueño REM: una época de sueño REM con al menos el 50% de la duración de la época con una amplitud EMG del mentón mayor que la amplitud mínima demostrada en el sueño NREM.
- b) Actividad muscular transitoria excesiva (actividad fásica) en el sueño REM: en una época de sueño REM de 30 segundos dividida en 10 mini-épocas secuenciales de 3

segundos, al menos 5 (50%) de las mini-épocas contienen ráfagas de actividad muscular transitoria.

c) Las características polisomnográficas de TCSR se caracterizan por una o ambas de las siguientes características:

- i. Actividad muscular (EMG) sostenida durante el sueño REM en el mentón.
- ii. Actividad muscular (EMG) transitoria excesiva durante la fase REM objetivado en el mentón o la extremidad.

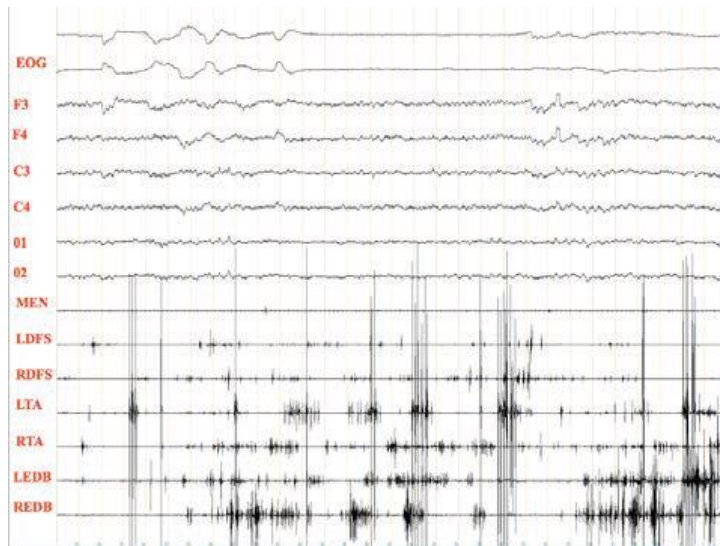


Figura 5: Ejemplo de estadiaje de una fase de sueño REM con actividad muscular. EOG: electrooculograma. F3: actividad EEG frontal izquierda, F4: actividad EEG frontal derecha. C3: actividad EEG central izquierda. C4: actividad EEG central derecha. O1: actividad EEG occipital izquierda. O2: actividad EEG occipital derecha. MEN: músculo mentalis. LDFS: flexor de los dedos superficial izquierdo. RDFS: flexor de los dedos superficial derecho. LTA: tibial anterior izquierdo. RTA: tibial anterior derecho. LEDB: extensor breve de los dedos izquierdo. REDB: extensor breve de los dedos derechos.

La ICSD-3, ha simplificado los criterios para TCSR. Se habla de episodios repetidos de comportamiento o vocalización que están documentados por PSG como resultado de REM o se presume que surgen de REM en informes de sueños, y evidencia de sueño REM sin atonía en PSG (como se define en el manual de puntuación).

Cuando no se observa sueño REM sin atonía, el diagnóstico puede darse de manera provisional cuando otros hallazgos clínicos son muy sugerentes. En nuestro estudio la sospecha clínica debe ser seguida con la presencia de un REM sin atonía objetivado en la PSG.

Los criterios dan un mismo valor a la historia clínica como a los hallazgos polisomnográficos con el objetivo de reducir la frecuencia de falsos positivos y negativos. Dan un valor crucial a los hallazgos polisomnográficos pues admiten la presencia del TCSR si se demuestran las alteraciones vídeo-polisomnográficas descritas, aunque no existan quejas clínicas (46). Esto es especialmente útil en aquellos pacientes que no son conscientes de sus conductas anormales durante el sueño y que viven o duermen solos y que por lo tanto no tienen un testigo que explique lo que clínicamente parecen que puedan tener un TCSR al tener pesadillas y conductas anormales durante el sueño, pero cuando se efectúa un registro polisomnográfico se demuestra un REM normal con atonía muscular, y suele descubrirse otra alteración (apneas obstructivas (47), actividad epileptiforme, parasomnias no REM, movimientos periódicos de las extremidades que engloban a todo el cuerpo, etc) que justifica la clínica referida. Sólo en estos casos el registro polisomnográfico ayudará a descartar el TCSR mostrando una fase REM con atonía conservada y sin movimientos anormales.

El comportamiento de los sueños también se puede observar en asociación con otros trastornos del sueño como la narcolepsia, así como con ciertos medicamentos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o norepinefrina. La relación entre el TCSR inducido por medicación y otras formas no está clara, y el riesgo de desarrollo de neuropatología en esa población es indeterminado. Cuando se cree que el TCSR se produce como resultado del uso de medicamentos, se debe seguir utilizando un diagnóstico de TCSR (en lugar de parasomnia debido a medicamentos o sustancias), siempre que se cumplan todos los criterios.

De todas maneras, hay que tener en cuenta que el TCSR puede coexistir por casualidad con otras alteraciones del sueño como apneas obstructivas, movimientos

periódicos de las extremidades y parasomnias no-REM (48). Para el caso del SAHS, se seguirán criterios clínicos que asocien incremento de la actividad muscular nocturna durante el sueño y, por supuesto un diagnóstico mediante PSG del IAH para calificar su severidad.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial del TCSR

1. Síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño
2. Epilepsia durante el sueño
3. Parasomnias no-REM; despertares confusos, terrores nocturnos y sonambulismo
4. Movimientos periódicos de las piernas que engloban también al resto del cuerpo
5. Parálisis del sueño
6. Estrés postraumático
7. Despertares confusionales en pacientes con Demencia
8. Alucinaciones visuales en paciente con enfermedades neurodegenerativas

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

El TCSR puede ser clasificado según su tiempo de evolución: en forma aguda, subaguda o crónica; y según su origen en idiopático o primario y sintomático o secundario.

TCSR AGUDO O SUBAGUDO

Esta forma se encuentra relacionada con el uso de fármacos como los betabloqueantes liposolubles tales como el bisoprolol (48) y los antidepresivos (15) (49) (tanto tricíclicos como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina) que al retirarse producen la desaparición de la parasomnia en la mayoría de los casos. En otros, el TCSR persiste y el fármaco ha sido un precipitante de su aparición. El TCSR también se relaciona con la aparición de lesiones en la protuberancia, el bulbo y el sistema límbico, como infartos, hemorragias, placas desmielinizantes y encefalitis (2).

TCSR CRÓNICO IDIOPÁTICO

La forma crónica del TCSR se clasifica en idiopática y secundaria. En la forma idiopática los pacientes no tienen quejas motoras ni cognitivas, y la exploración neurológica y la resonancia magnética cerebral son normales. No se asocia a ninguna enfermedad, pero al cabo de algunos años de seguimiento los pacientes pueden desarrollar una enfermedad neurodegenerativa (8) (9).

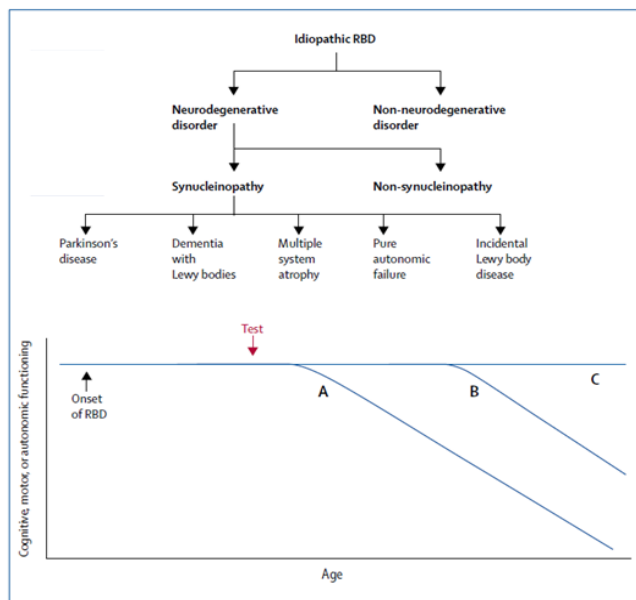


Ilustración 14. Conceptos clave del TCSR idiopático

Dentro del grupo de los sujetos que han sido diagnosticados como TCSR idiopáticos, se pueden detectar de forma asintomática la presencia de hiposmia o anosmia, alteración cromática de los colores, alteraciones cognitivas, disautonomía, signos de afectación cortical difusa en el EEG, signos parkinsonianos que no son suficientes para

definir la EP, alteración del DaT-SPECT en el estriado, hipercogenidad de la sustancia negra, alteraciones de la difusión en la protuberancia, hipoperfusión cortical e hiperperfusión en la protuberancia, y alteración de la escintigrafía cardíaca (12) (51).

Tabla 3: Hallazgos en pacientes con TCSR idiopático

1. Hiposmia o anosmia
2. Alteración de la visión de los colores
3. Lentificación cortical difusa en EEG
4. Alteraciones visuales, espacial, ejecutivas y mnésicas en los test neuropsicológicos
5. Disautonomía
6. Hipercogenidad de la sustancia negra
7. Alteración de la difusión en la protuberancia
8. Hipoperfusión cortical e hiperperfusión en la protuberancia
9. Alteración de la escintigrafía cardíaca

Todos estos hallazgos son típicos de la EP, DCL y AM. En los pacientes con TCSR idiopático la actividad tónica y fásica excesiva de la fase REM aumenta con el tiempo, indicando un proceso neurodegenerativo progresivo en los núcleos del tronco que controlan el tono muscular de la fase REM (3).

Todos estos hallazgos indican que el TCSR no debe ser considerado simplemente como una parasomnia, sino como una manifestación, que en muchas ocasiones puede ser la primera, de una enfermedad neurodegenerativa, especialmente la EP y la DCL. Esto ha llevado a buscar marcadores que identifiquen a los pacientes con TCSR que tienen mayor riesgo de desarrollar en poco tiempo los signos típicos de la EP (bradicinesia, rigidez, alteraciones posturales, temblor), la DCL (deterioro cognitivo, alucinaciones, delirios, fluctuaciones) y AM (síndrome parkinsoniano, síndrome cerebeloso, signos disautonómicos como hipotensión ortoestática y problemas urinarios) (2).

Para responder esta pregunta se estudiaron pacientes con TCSR idiopático mediante una sonografía transcraneal (ST) y SPECT del transportador de la dopamina en el putamen y caudado (DaT-SPECT). Estas dos pruebas evalúan el estado de la sustancia negra y son

anormales en la EP, DCL y AM. Se observó que tenían una ST alterada (aumento de la hiperecogenicidad en la sustancia negra que refleja un aumento del depósito de hierro), y un DaT-SPECT anormal (disminución de la captación del trazador en los ganglios basales reflejando un déficit de la síntesis de la dopamina en la sustancia negra) (52). Otros tenían las dos o una de las dos pruebas alteradas. Estos hallazgos permitieron concluir que en los pacientes con TCSR idiopático, la ST y el DaT-SPECT permiten detectar aquellos sujetos con más riesgo de desarrollar la EP y la DCL. En otros estudios el TCSR idiopático fue estudiado con test de olfato (test UPSIT) (53) y de la visión de color (test FM-100). Tras años de seguimiento clínico, algunos pacientes desarrollaron la EP o la DCL y otros siguieron con el TCSR idiopático. Los test UPSIT y FM-100 fueron más frecuentemente anormales en los pacientes que desarrollaron una enfermedad que en los que seguían libres de enfermedad tras años de seguimiento. Por lo tanto, los tests de olfato y visión de los colores también identifican los pacientes con TCSR idiopático que tienen mayor riesgo de enfermar (2).

Los pacientes con TCSR idiopático, y especialmente aquellos con alteraciones en el DaT-SPECT, ST, test de olfato y test de la visión de los colores, podrían tener un elevado riesgo de desarrollar en pocos años los síntomas motores y cognitivos clásicos de la EP y la DCL.

En cuanto al DaT-SPECT se ha observado que muestra una disminución progresiva de la captación del trazador en los ganglios basales que refleja un déficit progresivo dopaminérgico en la sustancia negra. Este hallazgo puede ser útil para estudios futuros con fármacos neuroprotectores en sujetos con TCSR idiopático. Si el fármaco empleado muestra que la disminución del trazador con el tiempo no es superior a la de los controles, sería un dato que indicaría una probable eficacia del medicamento para detener o ralentizar la degeneración dopaminérgica en la sustancia negra (2).

En definitiva, los pacientes con TCSR idiopático tienen un elevado riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa como la EP, DCL y AM. Los que tienen mayor riesgo a medio plazo son los que tienen alterados el DaT-SPECT, TC y los test de olfato y visión de colores.

Estos pacientes están esperando ser evaluados con fármacos potencialmente neuroprotectores. Estos ensayos clínicos tendrían como objetivo que el DAT-SPECT no

empeorara a lo largo del tiempo más que en los controles, y evidentemente que los pacientes no desarrollaran una enfermedad como la EP, DCL y AM.

TCSR CRÓNICO SECUNDARIO.

En esta forma, el TCSR coexiste habitualmente con una enfermedad neurológica, generalmente degenerativa. Las enfermedades que se asocian más frecuentemente son la EP, DCL, AM. También se ha descrito en la enfermedad de Machado-Joseph y el parkinsonismo por mutaciones en el gen de la parkina. Es muchísimo menos frecuente en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, y la degeneración corticobasal (15).

Ante un paciente con demencia y TCSR hemos de pensar que la demencia sea debida a la DCL (2).

El TCSR afecta a un 30-40% de los pacientes con EP, prácticamente a todos los sujetos con AM y al 70% de los afectos de la DCL (15). Ante un paciente con parkinsonismo y ausencia de TCSR, casi podemos descartar que la causa del parkinsonismo sea la AM. EL TCSR precede a los signos y síntomas parkinsonianos o cognitivos en un 20% de los pacientes con EP a un 50% de los afectos de una AM y a un 40% de los afectos de la DCL (52).

En la narcolepsia, TCSR casi siempre aparece después de la somnolencia y la cataplejía y es un síntoma que preocupa poco a los pacientes (2).

Lesiones estructurales del tronco del encéfalo como tumores, infartos, encefalitis o placas desmielinizantes también se han relacionado con el TCSR (54). El TCSR también puede ser secundario a lesiones que afectan principalmente al sistema límbico como la encefalitis límbica idiopática no paraneoplásica asociada a anticuerpos contra canales de potasio. También aparece en otras encefalitis como la paraneoplásica con anticuerpos anti-Ma2 (55), la Corea de Morvan y el insomnio fatal familiar (2).

La forma crónica del TCSR se suele iniciar sobre los 50-65 años, tanto en su forma idiopática como en la secundaria, aunque cuando se asocia a la narcolepsia puede aparecer en algunos casos durante la infancia o adolescencia, pero este tipo es muy excepcional. En la forma idiopática, en la EP, en la DCL y en la narcolepsia el TCSR aparece en un 85-90% de varones, pero cuando se asocia a la AM la proporción tiende a igualarse entre ambos

sexos. Esto es quizá debido a que en la AM la proporción de hombres es similar a la de mujeres, y prácticamente todos los pacientes tienen TCSR. En los pacientes con EP y TCSR los niveles de hormonas sexuales son normales (2).

TRATAMIENTO

Los pasos iniciales para el tratamiento del TCSR deben ir dirigidos a proteger al paciente y al compañero de cama mediante la modificación del entorno para dormir. Se recomienda que los compañeros de cama duerman por separado hasta que el TCSR esté bajo control.

La cama debe colocarse lejos de una ventana y los objetos de cabecera potencialmente dañinos, que incluyen una mesa de noche, una lámpara y cualquier objeto o arma deben ser retirados. Las comorbilidades asociadas al TCSR, como por ejemplo el SAHS, deben ser tratadas, así como los fármacos que inducen a padecer un TCSR (AT e ISRS) (56).

Debido a que todavía no se ha realizado un estudio terapéutico de gran envergadura, aleatorizado, controlado con placebo en TCSR, las estrategias de tratamiento han surgido de series de casos y ensayos clínicos pequeños. En la serie original de casos de TCSR, 7 de los primeros 10 pacientes tuvieron una mejoría rápida y sostenida de los síntomas con clonazepam oral tomado antes de acostarse (1).

Al revisar la literatura en el manejo de TCSR, la evidencia clínica del tratamiento se ha calificado de acuerdo con el Centro de Oxford de Niveles de Medicina basados en la evidencia científica (57):

- **Grado 1:** Ensayos clínicos aleatorios de alta calidad.
- **Grado 2:** Ensayos clínicos aleatorios de baja calidad o estudios de cohortes de alta calidad.
- **Grado 3:** Estudios de casos y controles.
- **Grado 4:** Serie de casos / informes de casos.

El nivel de recomendaciones fue el siguiente:

- **NIVEL A** — Recomendada-Nivel de evidencia 1.
- **NIVEL B** — Sugerida-Nivel de evidencia 1-4 con pocos estudios o consenso de expertos.
- **NIVEL C** — Considerada-Nivel de evidencia 3-4

Según la literatura revisada hasta la fecha los diferentes los diferentes fármacos y terapias utilizadas son:

CLONAZEPAM

Nivel B.

El clonazepam es el que a día de hoy se sugiere para el tratamiento del TCSR, pero se debe usar con precaución ante comorbilidades en el cuadro como la demencia, trastornos de la marcha o SAHS. Su uso debe controlarse cuidadosamente a lo largo del tiempo, ya que el TCSR puede ser un precursor de los trastornos neurodegenerativos con demencia en algunos pacientes.

El clonazepam ha sido una terapia de primera línea hasta la actualidad (58). Los datos sugieren que hasta el 90% de los pacientes inicialmente responden bien a dosis bajas. (0.5-1.0 mg) (12) Otros estudios valoran usar un margen terapéutico mayor entre 0.25 y 4 mg antes de acostarse tanto en la forma idiopática como en la sintomática de cualquier origen (2).

Aunque la mayoría de los pacientes responden al principio, algunos pacientes desarrollan tolerancia a los medicamentos y fracasan en el tratamiento. Además, el clonazepam puede ser problemático entre las personas mayores y en pacientes con parkinsonismo porque la acción prolongada del fármaco puede provocar sedación matutina y alteración de la marcha.

Se desconoce el mecanismo de acción del clonazepam. Es un fármaco que no está relacionado con la supresión del sueño REM ni con la normalización de atonía en el sueño REM.

El clonazepam puede controlar la actividad motora fásica a nivel del tronco encefálico sin restaurar la atonía a través de un efecto serotoninérgico (59) y también puede modificar el contenido del sueño. Una hipótesis sugiere que una mejoría clínica sin un efecto sobre el sueño REM sin atonía, actúa preferentemente sobre estructuras del SNC que controla el sistema locomotor en lugar de los que afectan a la atonía del REM (60).

La mayoría de los estudios no informan sobre efectos adversos en pacientes que siguen de manera habitual el tratamiento, pero existen estudios que describen efectos adversos tras la interrupción del mismo. Los efectos adversos descritos más comunes son la sedación o confusión matutina, impotencia, falta de coordinación durante las mañanas y

alteraciones de la memoria. Con dosis de Clonazepam de 0,5 a 1 mg se han descritos casos de desarrollo o empeoramiento de apnea y con dosis de 2mg nocturna se ha descrito un caso de hematoma subdural (31).

MELATONINA

Nivel B.

Estudios más recientes han sugerido que la melatonina es una terapia segura y efectiva para casos aislados de TCSR y aquellos asociados con EP y trastornos relacionados. Un reciente estudio retrospectivo de melatonina y clonazepam observó una eficacia parecida; sin embargo, la melatonina tuvo un perfil de efectos adversos superior (61). La melatonina es una hormona endógena de la glándula pineal que se secreta en respuesta a la oscuridad y ayuda a regular los ritmos circadianos. La hormona, cuando se administra de forma exógena en dosis altas (6-15 mg), restablece sustancialmente la atonía REM normal (12) (62). En el contexto de la EP avanzada, la melatonina es una opción particularmente intrigante porque sólo es ligeramente sedante.

Melatonina de 3-12mg a la hora de dormir ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del TCSR con muy pocos pacientes, mientras que asociada a clonazepam parece tener un efecto mayor (31).

Se han descrito efectos adversos como la cefalea, hipersomnolencia diurna, delirios y alucinaciones (63).

PRAMIPEXOL

Nivel C grado 4.

La relación entre TCSR y EP, así como los resultados obtenidos del PET o SPECT en estas patologías, ponen de manifiesto una disfunción del sistema dopaminérgico. De ahí, la consideración de los agentes dopaminérgicos para el tratamiento del TCSR. Los estudios usan dosis que van desde los 0.7 a los 0.9 mg y finalizan los mismos proclamando que el uso de pramipexol puede ser útil, sobre todo cuando no se ha desarrollado una enfermedad neurodegenerativa (31).

Se ha demostrado como en pacientes con TCSR que asocian movimientos frecuentes de extremidades, el uso de dihidrocloruro de pramipexol, disminuye los comportamientos nocturnos (64).

PAROXETINA

NIVEL C. Grado 4.

Se ha observado como los ISRS pueden exacerbar el TCSR (49), pero se ha usado por su acción de suprimir la fase REM del sueño. La dosis terapéutica usada fue de 10mg-30mg. Los efectos adversos notificados fueron náuseas, malestar, diarrea y sed (31). Este tipo de terapia médica posee una evidencia terapéutica débil.

L-DOPA

NIVEL C. Grado 4.

Se ha descrito la eficacia de la L-DOPA en 3 sujetos con TCSR que padecían EP a dosis no especificadas y su mecanismo de acción postulado iba dirigido a disminuir la fase REM del sueño. También existen casos descritos de aparición de TCSR antes del año de comenzar el tratamiento con L-DOPA, lo que sugiere que la L-DOPA no es eficaz (31). Este tipo de terapia médica posee una evidencia terapéutica débil.

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Como se ha descrito en la fisiología del sueño, la fase REM del sueño está mediada por numerosos neurotransmisores. Por esta razón, algunos autores han sugerido que el TCSR puede ser debido por la afectación del sistema colinérgico en relación con el sueño REM (36). Se encuentra muy descrito como la inhibición de la colinesterasa está relacionada con la interacción con el sueño, promoviendo la vigilia, pero es por esta razón por la que se intentaría eliminar los sueños vividos que ocurren en fase REM. Existe un pequeño ensayo cruzado controlado con placebo donde se observó una reducción de los sueños vividos que caracterizan el TCSR con el inhibidor de la colinesterasa rivastigmina (65).

Otros estudios han usado el Donepezilo a 10-15mg (66) y otros con Rivastigmina con un rango terapéutico de 4.5 a 6 mg dos veces al día (67). Desafortunadamente, este tipo de estudios incluyeron patología neurodegenerativa existente por lo que no se puede asegurar el grado de mejoría o no con el uso de estos fármacos.

ZOPICLONA

Nivel C grado 4.

Es un fármaco análogo de las benzodiazepinas que se une específicamente con el complejo GABA actuando como hipnótico respetando la fase REM del sueño (68). El rango terapéutico usado fue entre 3.75 y 7.5 mg por las noches. Los efectos adversos descritos fueron “rash” cutáneo y náusea. (31).

OTRAS BENZODIAZEPINAS: TEMAZEPAM, TRIAZOLAM, ALPRAZOLAM

Nivel C grado 4.

Existen casos aislados tratados con Temazepam (10mg), Triazolam (sin especificar dosis) y Alprazolam (1-3 mg), siendo su mecanismo de acción desconocido y a veces solapado con otro tipo de parasomnias (31). No existen efectos adversos conocidos.

HIERBA MEDICINAL: YI-GAN SAN

Nivel C grado 4.

Se han descrito casos de intolerancia o contraindicación de clonazepam, tratados con Yi-Gan San y se ha obtenido buena respuesta. Yi-Gan San es una hierba medicinal compuesta por *Atractylodis Lanceae rhizoma*, *Hoelen*, *Cnidii rhizoma*, *Angelicae radix*, *Bupleuri radix*, *Glycyrrhizae radix* y *Uncariae ramulus et uncus*. Los autores inciden en las propiedades Gabaérgicas y serotoninérgicas de esta hierba medicinal. (31)

Existe una nueva línea de investigación que promulga como la hierba medicinal china, Yokukansan (Yi-Gan San), debe considerarse como un tratamiento en potencia dada su efectividad y la baja probabilidad de efectos adversos (69).

DESIPRAMINA

Nivel C grado 4.

Se ha usado por su propiedad de suprimir actividad muscular en fase del sueño REM, obteniendo resultados dispares. En un estudio con 3 pacientes, se obtuvo la supresión de los comportamientos violentos del TCSR, pero manteniendo vocalizaciones y algún movimiento de extremidades, en uno de los pacientes a dosis de 50 mg por noche. Otro presentó la eliminación de los síntomas del TCSR durante 3 semanas, usando dosis mayores de 250 mg por noche, mientras que otro presentó intolerancia total a la desipramina (31).

CLOZAPINA

Nivel C grado 4

Estudio de 3 casos en los que en un paciente se consigue la eliminación de todos los síntomas de TCSR, en otro se elimina parcialmente y en otro se consiguió reducir estos síntomas. No hace referencia al rango terapéutico usado ni al mecanismo de acción de este fármaco (31).

CARBAMAZEPINA

Se ha descrito un paciente que tras dosis de 100mg durante 3 veces al día responde a los síntomas del TCSR, consiguiendo la eliminación de las conductas violentas nocturnas, así como la desaparición de los sueños vividos (70). Existe otro estudio donde se usa la carbamazepina (con dosis entre 500-1500 mg) asociada a alprazolam para tratar pacientes con TCSR junto con otro tipo de parasomnia, obteniendo buena respuesta en el control de los síntomas (31).

OXIBATO SÓDICO

Se ha descrito un caso particular en una serie de casos que mediante el oxibato sódico se consiguió la eliminación de los síntomas de TCSR cuando otras alternativas terapéuticas no lo habían conseguido. No se recogió rango de dosis ni efectos adversos (71) (31).

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico no mejora el TCSR en pacientes con EP. Los pacientes con EP y TCSR que se sometieron a la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico notaron mejoras en la calidad subjetiva del sueño, pero poca o ninguna mejora en el restablecimiento de la atonía REM (72). Estos hallazgos constatan que el núcleo subtalámico no tiene ningún efecto conocido sobre el sueño REM.

TERAPIA NEUROPROTECTORA ALIMENTICIA

Actualmente existe otra vertiente en la opinión científica acerca del tratamiento de la patología neurodegenerativa. Se trata de profundizar en diferentes estudios para encontrar fármacos o nutrientes capaces de actuar en los pródromos de la enfermedad (73), es decir, intentar alargar el comienzo de la sintomatología neurodegenerativa, mejorando la función cognitiva y la vía de señalización neurotrópica debido a las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiproteína, moduladoras de la autofagia y regulando la homeostasis mitocondrial en entornos clínicos, para así conseguir años de vida útil antes del inexorable devenir de la enfermedad. Existen revisiones que indican que nutrientes como la hesperidina (74), curcumina (75), resveratrol (76), epigallocatequina-3-galato, coenzima Q10, ω -3 FA (DHA / EPA / ALA) (77), muestran una mejor actividad neuroprotectora contra varias enfermedades neurodegenerativas, interviniendo en el estrés oxidativo o disfunción mitocondrial celular, que podría derivar en la enfermedad neurodegenerativa (78).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

PRINCIPALES:

Realizar un estudio de supervivencia en pacientes diagnosticados de Trastorno de Conducta en Sueño REM mediante polisomnografía que desarrollan enfermedades neurodegenerativas.

Determinar el tiempo que transcurre desde que se diagnostica de Trastorno de Conducta en Sueño REM y la aparición de la enfermedad neurodegenerativa dependiendo de la edad y el sexo.

Determinar el tipo y la frecuencia de enfermedad neurodegenerativa desarrolladas tras el diagnóstico polisomnográfico de TCSR.

SECUNDARIOS

Determinar el porcentaje de pacientes con lesión presináptica de la vía dopaminérgica, anosmia y alteración visual, que tras una polisomnografía son diagnosticados de TCSR idiopático.

Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR según sexo y edad.

Determinar la relación de la mortalidad de pacientes diagnosticados de TCSR que desarrollan una enfermedad neurodegenerativa y los que no la desarrollan a lo largo del tiempo de seguimiento en consultas.

Determinar la influencia de determinados fármacos en pacientes que desarrollan TCSR agudo.

Estudiar la influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en el desarrollo de TCSR.

Valorar la polisomnografía como prueba diagnóstica del trastorno de conducta de sueño REM.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional y longitudinal de supervivencia en una población de pacientes con sospecha clínica de TCSR que acuden a la Unidad del Sueño del Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla.

POBLACIÓN A ESTUDIO:

Son los pacientes que acuden a las consultas de sueño del Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla procedentes de atención primaria de los centros de salud: Nuestra Señora de Fátima, Los Yébenes, Los Cármenes y Puerta Bonita o cualquier otra especialidad que pertenecen al Servicio madrileño de Salud (SERMAS) o del Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS).

MUESTREO

Los pacientes fueron reclutados mediante un muestreo consecutivo no probabilístico en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla.

CRITERIOS INCLUSIÓN:

Pacientes de ambos sexos, sin límite de edad ni profesión definida con clínica compatible con TCSR que consiste en actividad muscular incrementada durante el sueño. Además, estos pacientes deben cumplir criterios diagnósticos de la Academia Americana de Medicina del Sueño para ser diagnosticados mediante PSG de REM sin atonía en cualquiera de sus variantes (tónica o fásica).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes ya diagnosticados de una enfermedad neurodegenerativa que no desarrollen algún tipo de patología del sueño.

TAMAÑO MUESTRAL:

Se incorporaron al estudio un total de 79 pacientes que atendían los criterios de selección para la clínica de TCSR durante el período comprendido entre el 2000 y 2020, ambos incluidos. Se calculó el tamaño muestral para dar respuesta al objetivo principal y se estimó una $n= 62$.

VARIABLES A ESTUDIO:**INDEPENDIENTES:**

- El tiempo de observación desde el diagnóstico de REM sin atonía mediante PSG hasta la última observación (cuantitativa discreta): en días.

DEPENDIENTES:

- Enfermedad neurodegenerativa (categórica dicotómica): presencia/ausencia.
- Tipo de enfermedad neurodegenerativa (categórica politómica): Parkinson, temblor, Demencia por Cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo...
- Toma de fármacos psiquiátricos (AT, ISRS...) relacionados con el incremento de la actividad muscular durante fase REM (categórica dicotómica): presencia /ausencia.

VARIABLES CONTROL Y SOCIODEMOGRÁFICAS:

- Sexo: cualitativa hombre y mujer.
- Edad en años cumplidos: cuantitativa.
- Aparición de síntomas precoces de TCSR (anosmia y alteración de la visión): dicotómica Sí/No.
- DaT-SPECT: dicotómica Sí/No.
- SAHS leve, moderado, severo: dicotómica Sí/No.

MATERIAL:

El material utilizado se localiza en la Unidad del Sueño del Hospital Central de la defensa Gómez-Ulla, por la que a través de 4 polisomnógrafos del modelo GRAEL de la marca CAMPUMEDICS, se registran los diferentes estudios del sueño. La actividad anual total de esta Unidad es de 600 PSG.



Ilustración 15: Habitación de la Unidad del Sueño

Tabla 4: Especificaciones técnicas de los polisomnógrafos

Technical specifications



DIMENSIONS	32 REFERENTIAL CHANNELS	POSITION						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad. System Component</th> <th>Size L x W x H</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amplifier</td> <td>240mm x 144mm x 50mm 9.45in x 5.66in x 1.97in</td> <td>700 grams 24.7 ounces</td> </tr> </tbody> </table>	Grad. System Component	Size L x W x H	Weight	Amplifier	240mm x 144mm x 50mm 9.45in x 5.66in x 1.97in	700 grams 24.7 ounces	<p>Range $\pm 150, \pm 300, \pm 600, \pm 1500mV$ (resolution $<50mV$) Frequency response DC to 1150 Hz (user adjustable) Input impedance $>100M$ CMRR $>100dB$ Noise (0.1 to 70Hz) $2\mu Vpp$ typical</p>	<p>Sensor Tri axial accelerometer Positions Supine, prone, left, right, upright</p>
Grad. System Component	Size L x W x H	Weight						
Amplifier	240mm x 144mm x 50mm 9.45in x 5.66in x 1.97in	700 grams 24.7 ounces						
<p>NETWORK POE (power over Ethernet)</p> <p>NETWORK CONNECTION Drop in cradle for quick disconnect</p> <p>ANALOGUE TO DIGITAL CONVERTER 24 bit resolution</p> <p>DATA SAVE RATE 256, 512, 1024, 2048, 4096 sps</p> <p>SAMPLE RATE 16384 sps</p> <p>CHANNEL SKEW Negligible (ADC per channel)</p> <p>PATIENT CONNECTIONS CF as per IEC60601-1</p> <p>SAFETY IEC60601-1, IEC60601 2:26</p> <p>EMC IEC60601-1-2</p> <p>COMMUNICATION INTERFACE Network Type 802.3/802.3u twisted pair Ethernet with auto MDIX RJ45 connector</p>	<p>16 DIFFERENTIAL CHANNELS Range $\pm 150, \pm 300, \pm 600, \pm 1500mV$ (resolution $<50mV$) Frequency response DC to 1150 Hz (user adjustable) Input impedance $>20M$ CMRR $>100dB$ Noise (0.1 to 70Hz) $2\mu Vpp$ typical</p> <p>RESPIRATORY IMPEDANCE PLETHYSMOGRAPHY Channel Derived from ECG electrodes Frequency response DC to 6 Hz</p> <p>2 RESPIRATORY INDUCTIVE PLETHYSMOGRAPHY CHANNELS Sensor Inductive band Frequency response DC to 64 Hz</p> <p>PRESSURE Range $\pm 100cmH_2O$ Frequency response DC to 1150 Hz (user adjustable) Accuracy $\pm 1cmH_2O$ at 25°C</p> <p>AIRFLOW Differential input Range $\pm 12cmH_2O$ Frequency response DC to 1150 Hz (user adjustable) Accuracy $\pm 0.6cmH_2O$ at 25°C</p>	<p>MICROPHONE Sensor Electret Frequency response 5 to 1150 Hz (user adjustable)</p> <p>LIGHT Sensor Integrated</p> <p>OXIMETER SPO₂ range 25 to 100% Heart rate range 18 to 300 pulses per minute SPO₂ accuracy 70 - 100% ± 2.5 digits within 1 standard deviation</p> <p>Heart rate accuracy $\pm 1\%$ ± 1 digit Sample rate (SPO₂, HR, status) 1 sample per second, up sampled to match the other channels Sample rate (plethysmograph) 256 samples per second, up sampled to match the other channels</p> <p>ENVIRONMENTAL REQUIREMENTS Temperature Ambient operating temperature range: 0°C - 40°C (32°F - 104°F) Storage temperature range: -10°C - 50°C (14°F - 122°F)</p> <p>Humidity 20% - 90% relative humidity (non-condensing)</p> <p>Altitude Less than 3,000m</p> <p>ELECTRICAL SPECIFICATIONS Power Supply All power provided by the network connection using Power Over Ethernet (either mid-span injector or POE Switch, per IEEE 802.3af standard)</p> <p>Operating voltage 48 volts Power consumption <10 watts</p>						

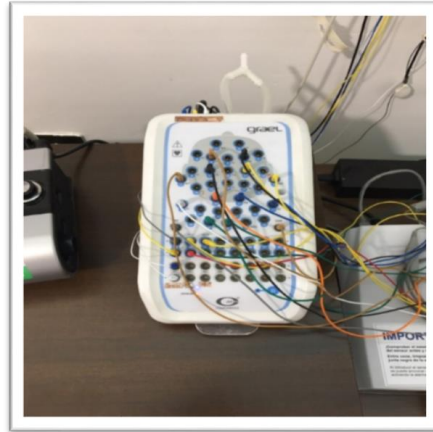


Ilustración 16: Vista principal del polisomnógrafo

Para el registro de la actividad cerebral, ocular y muscular se usarán electrodos “de cucharilla” que se dispondrán según la Ilustración 17 siguiendo las recomendaciones de la AASM.

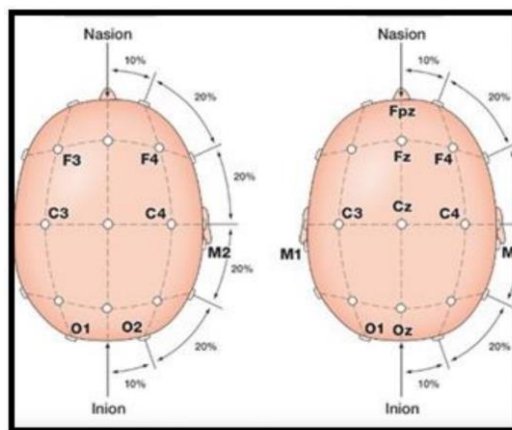


Ilustración 17: Disposición de electrodos según Sistema Internacional 10/20 para estudios de Sueño



Ilustración 18: ejemplo de electrodos "de cucharilla"

Para el registro de la actividad muscular se usarán electrodos “de cucharilla” (Ilustración 18) y piezoeléctricos en mentón, músculo tibialis anterior bilateral y opcionalmente en músculo extensor digitorum communis bilateralmente. Para el caso del tórax y el abdomen, se usarán bandas para su registro (Ilustración 19).

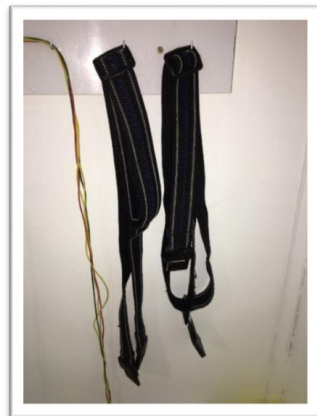


Ilustración 19: foto de las bandas abdominales y torácicas que registran los movimientos del tórax y del abdomen

Para el registro de los parámetros respiratorios se usarán cánula y termistor, así como micrófono para el registro de los ronquidos.



Ilustración 20: Ejemplo de cánula

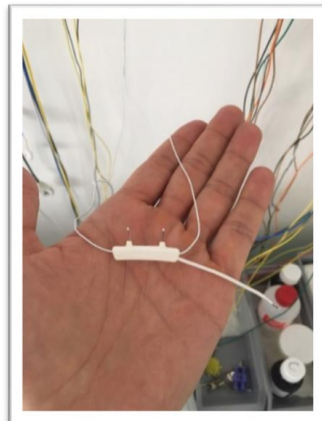


Ilustración 21: Ejemplo de termistor

En el caso de las constantes vitales, serán recogidas por un canal de EKG, la Saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro y de manera optativa la de CO2 mediante un capnógrafo.

MÉTODO:



Ilustración 22: Esquema resumen del método

Los pacientes con clínica de alguna patología del sueño podrán acudir derivados intrahospitalariamente de los diferentes Servicios del HCD Gómez-Ulla, frecuentemente son los de Neurología y Neumología, y extrahospitalariamente, a través de los médicos de atención primaria.

Estos pacientes en su mayoría relatan problemas durante el sueño, consistentes en sueño vividos, donde la mayoría de veces tienen que ver con discusiones, peleas o situaciones incómodas vividas que se exteriorizan a través de movimientos bruscos de extremidades y/o cuerpo y además pueden ir acompañadas de verbalizaciones o gritos. Tras su derivación, llegan a la consulta del Sueño que ofrece el servicio de Neurofisiología Clínica del HCD Gómez-Ulla. Una vez allí, se realizará la historia clínica. En el caso de sospecha clínica de TCSR, se pasará un test validado, que es el Mayo Sleep Questionnaire para el TCSR. Si la sospecha clínica incluye síntomas precoces de enfermedad neurodegenerativa como son las alteraciones visuales cromáticas o la anosmia, se realizará el test de Ishihara para las alteraciones cromáticas y el test de la olfacción, que descartará que la anosmia sea de origen central, a través de una consulta con el especialista de otorrinolaringología.

Una vez seleccionados todos estos pacientes y siguiendo criterios de inclusión anteriormente descritos, los pacientes son sometidos a una PSG, para intentar poner en evidencia la existencia de un REM sin atonía, siguiendo los criterios de estadiaje de la AASM.

Una vez diagnosticado de TCSR, los pacientes acudirán de nuevo a la consulta para la recogida de resultados obtenidos en la PSG y además comenzarán el tratamiento con Rivotril, a una dosis de 0.5mg/día, en la mayoría de las ocasiones, con el fin de eliminar el número de eventos motores nocturnos desagradables que ocurren en fase REM. En este momento, se solicitará un DaT-SPECT para evidenciar una posible lesión presináptica de la vía dopaminérgica que apoye nuestra sospecha diagnóstica y se realizará seguimientos en consulta cada 6-12 meses, según el caso, hasta observar el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa. En el caso de síntomas precoces como la anosmia o la alteración visual, sobre todo cromática, se procederá de igual manera. Para los casos donde se sospeche de

TCSR secundario a fármacos, se le retirará la medicación y serán observados en consultas para evaluar la desaparición de los síntomas.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar $\bar{x}(DE)$. Para las variables categóricas se usaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales $n(\%)$.

Las representaciones gráficas se realizaron con diagramas de sectores, curvas de supervivencia y diagramas de dispersión con ajuste de una recta.

Estadística analítica

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas eran dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizará mediante la estimación del riesgo y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica se empleará el test t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una independiente categórica o cuantitativa, así como variables de interacción, se empleará un modelo explicativo de regresión logística (*log Rank*). Dentro del mismo se valorará el efecto de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%.

El estudio de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan Meier. La comparación de curvas de supervivencia se realizó mediante el método Log Rank.

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleará un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística será el paquete SPSS® versión 25.

Limitaciones del estudio

Con el fin de dar respuesta a todos los objetivos planteados en el estudio, en algunas ocasiones, se carecía de cierta información de algunos pacientes, ya que no venían registrados en su historia clínica. Esto explicaría la variación del número total de pacientes (n) según las variables u objetivos a considerar, conocido como “missing values”.

También se pone en conocimiento que la historia clínica del sueño en el Hospital Central de la Defensa pasó a ser digitalizada a partir del año 2010. Hasta entonces se recogía en papel y, por lo tanto, puede que algún dato no se recogiera y explique la presencia de “missing values”.

RESULTADOS

La muestra total del estudio fue de 82 pacientes y varió según las variables de estudio debido a las limitaciones encontradas en nuestra toma de datos, llegando a variar desde 79 a 82. Para referirnos a pacientes con clínica de TCSR contamos con 79* pacientes. La edad media de los pacientes estudiados fue de 70 (11) años. El 61,7 % fueron varones frente a un 38,3% que fueron mujeres. La edad de los hombres era de 70 (12) años y de las mujeres de 69 (9) años. No se encontró esa diferencia de edad estadísticamente significativa ($p=0.855$).

*Durante el estudio de las diferentes variables, el número total de pacientes puede sufrir alguna variación, conocido como "missing value".

EDAD

N	Válido	79
	Perdidos	3
Media		70,16
Desv. Desviación		11,490

SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Varón	50	61,0	61,7	61,7
	Mujer	31	37,8	38,3	100,0
	Total	81	98,8	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,2		
Total		82	100,0		

TCSR (clínica y cuestionario)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	72	87,8	91,1	91,1
	No	7	8,5	8,9	100,0
	Total	79	96,3	100,0	
Perdidos	Sistema	3	3,7		
Total		82	100,0		

TCSR agudo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	6	7,3	7,3	7,3
	No	76	92,7	92,7	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

PSG

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Total	78	95,1	100,0	
Perdidos Sistema	4	4,9		
Total	82	100,0		

Tabla 5: Tabla de la “n” muestral de nuestro estudio (n=82). En estas tablas se pone de manifiesto la variación de nuestra muestra dependiendo de las variables a estudio.

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EDAD	Varón	49	70,33	12,773	1,825
	Mujer	29	69,83	9,370	1,740

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	0,815	0,370	0,183	76	0,855	0,499	2,726	-4,930	5,928
	No se asumen varianzas iguales			0,198	72,384	0,844	0,499	2,521	-4,527	5,524

VALORAR LA INFLUENCIA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS) EN EL DESARROLLO DE TCSR

La clínica del SAHS es variada, siendo el ronquido y la hipersomnolencia diurna los síntomas principales que describen la presencia de esta patología y, que además en la mayoría de los casos son visualizadas por la pareja de cama. A veces, los síntomas son más livianos y atípicos y, suelen cursar con un aumento de la actividad motora que se traducen en sacudidas de piernas, por ejemplo, que pueden ser confundidas desde un punto de vista clínico con alteraciones de la conducta en sueño REM. Por esta razón, al intentar observar la relación entre la existencia de un determinado grado de Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) y la influencia o no de la presentación clínica del TCSR, hemos objetivado como el mayor porcentaje de pacientes con clínica compatible con TCSR y que padecían SAHS, fueron catalogados como de grado severo (95.2%). De igual manera, el aumento de la actividad muscular durante el sueño estuvo presente en un 90.9% del total de los pacientes seleccionados en nuestra muestra. Estos datos resultaron estadísticamente significativos ($p=0.007$).

Tabla 6: Tabla de pacientes con actividad motora incrementada en pacientes con sospecha de TCSR y pacientes con y sin SAHS.

		Actividad motora incrementada en sueño (clínica)		Total
		Sí	No	
No SAHS	Recuento	39 (97,5%)	1 (2,5%)	40 (100,0%)
SAHS LEVE	Recuento	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
SAHS MODERADO	Recuento	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
SAHS SEVERO	Recuento	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21 (100,0%)
Total	Recuento	70 (90,9%)	7 (9,1%)	77 (100,0%)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,193	3	,007
Razón de verosimilitud	9,688	3	,021
Asociación lineal por lineal	,818	1	,366
N de casos válidos	77		

En el caso de determinar la relación entre el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa y el SAHS (Tabla 7: Tabla que relaciona EN y SAHS), se obtuvo que el 47.4% de los pacientes que terminaban desarrollando una enfermedad neurodegenerativa padecían algún grado de SAHS. Este dato no reveló diferencias estadísticas significativas ($p=0.501$) frente a los que no padecían SAHS.

La presencia de actividad motora incrementada durante el sueño estuvo presente en el 90.9% del total de los pacientes seleccionados en nuestra muestra.

El 47.4% de los pacientes que terminaban desarrollando una enfermedad neurodegenerativa padecían algún grado de SAHS.

Tabla 7: Tabla que relaciona EN y SAHS

		EN		Total	
		Sí	No		
SAHS	SAHS leve	Recuento	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100,0%)
	SAHS moderado	Recuento	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)
	SAHS severo	Recuento	8 (38,1%)	13 (61,9%)	21 (100,0%)
Total		Recuento	18 (47,4%)	20 (52,6%)	38 (100,0%)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,836 ^a	2	0,242
Razón de verosimilitud	2,886	2	0,236
Asociación lineal por lineal	0,455	1	0,500
N de casos válidos	38		

VALORAR LA INFLUENCIA DE DETERMINADOS FÁRMACOS QUE DESARROLLAN TCSR AGUDO

Para el estudio de estas variables (Tabla 8) se incluyeron un total 78 sujetos que presentaron clínica de trastorno de conducta en sueño REM (TCSR idiopático) o bien presentaban alteración del sueño por la toma de determinada medicación psiquiátrica compatible con un TCSR (TCSR agudo o secundario a fármacos).

La edad media para los sujetos que presentaban clínica compatible con TCSR idiopático fue de 70 años mientras que para la sospecha de los casos de TCSR secundario a determinados fármacos psiquiátricos que afectan al sueño REM fue de 68 años.

En cuanto al sexo, la presencia de sintomatología compatible con un TCSR idiopático para el sexo masculino fue del 95,9% de los casos mientras que para el sexo femenino fue de 82,8%.

Para el caso del TCSR agudo, secundario a la toma de medicación psiquiátrica tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la sertralina, fluoxetina, mirtazapina e inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina, el 100% de los pacientes, no presentaron clínica compatible con TCSR, pero sí fue evidenciado en el estudio posterior mediante polisomnografía, la presencia de trastorno de conducta en sueño REM. En el seguimiento posterior al diagnóstico no se constató ningún exitus en relación al diagnóstico de TCSR agudo.

Tabla 8: Tabla de los pacientes con TCSR agudo. Diferencias significativas en el grupo “tratamiento psiquiátrico” ($p < 0,05$)

TCSR agudo	No		Sí	p
	(n=76)		(n=6)	
Tratamiento psiquiátrico	Sí		6 (100)	0,001
	No	76 (91,1)		

Los pacientes con tratamiento psiquiátrico (ISRS e ISRN) no presentaron clínica compatible con TCSR, pero sí fue evidenciado mediante polisomnografía la presencia de un REM sin atonía. En el seguimiento posterior al diagnóstico no se constató ningún éxito en relación al diagnóstico de TCSR agudo ni desarrollo de EN.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE CONDUCTA EN SUEÑO REM MEDIANTE POLISOMNOGRAFÍA QUE DESARROLLAN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Respecto al análisis del tiempo de supervivencia y el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa que cumplían criterios de PSG, seguimos la evolución de 66 pacientes, de los cuales tan sólo 30 desarrollaron la enfermedad durante el estudio. De todos ellos, un 54,5% (36) de los pacientes con clínica de TCSR y PSG positiva no han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa, por lo que contamos con una tasa de conversión del 45,5% (30) de los casos obtenidos durante el estudio (Tabla 9). De todos ellos podemos decir que a los 6 años del diagnóstico no han desarrollado la enfermedad neurodegenerativa, pero podemos afirmar que la mediana de los casos se encuentra en 9 años con un intervalo de confianza del 95% de 4 a 14 años (Tabla 10).

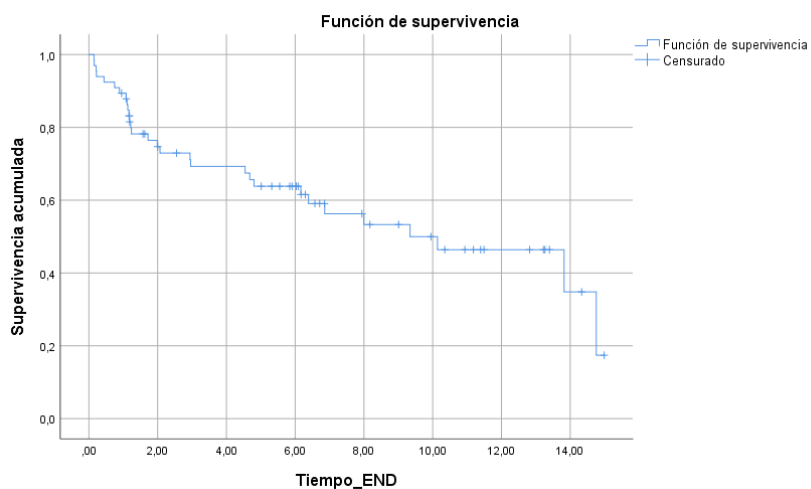


Figura 6. Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa

En esta gráfica (Figura 7) podemos observar cómo entre los 4-6 años se producen el mayor escalonamiento por la aparición de EN. Es a partir de esta fecha cuando más pacientes censurados se producen. Durante los primeros 6 años es cuando más rápidamente

se produce la conversión a enfermedades neurodegenerativas. La tasa de conversión a enfermedad neurodegenerativa obtenida durante el estudio fue de 45,5% de los pacientes.

Tabla 9: Tabla de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
66	30	36	54,5%

Tabla de supervivencia

	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
1	,148	Sí	,985	,015	1	65
2	,153	Sí	,970	,021	2	64
3	,208	Sí	,955	,026	3	63
4	,222	Sí	,939	,029	4	62

Resultados

5	,438	Sí	,924	,033	5	61
6	,747	Sí	,909	,035	6	60
7	,890	Sí	,894	,038	7	59
8	,950	No	.	.	7	58
9	1,084	Sí	,879	,040	8	57
10	1,084	No	.	.	8	56
11	1,109	Sí	,863	,042	9	55
12	1,131	Sí	,847	,045	10	54
13	1,166	Sí	,831	,046	11	53
14	1,169	No	.	.	11	52
15	1,177	No	.	.	11	51
16	1,180	Sí	,815	,048	12	50
17	1,185	No	.	.	12	49
18	1,216	Sí	,799	,050	13	48

Resultados

19	1,238	Sí	,782	,052	14	47
20	1,572	No	.	.	14	46
21	1,624	No	.	.	14	45
22	1,719	Sí	,765	,053	15	44
23	1,988	Sí	,747	,055	16	43
24	2,001	No	.	.	16	42
25	2,067	Sí	,729	,056	17	41
26	2,549	No	.	.	17	40
27	2,940	Sí	,711	,058	18	39
28	2,960	Sí	,693	,059	19	38
29	4,542	Sí	,675	,060	20	37
30	4,679	Sí	,656	,061	21	36
31	4,802	Sí	,638	,062	22	35
32	5,010	No	.	.	22	34

Resultados

33	5,317	No	.	.	22	33
34	5,550	No	.	.	22	32
35	5,840	No	.	.	22	31
36	5,911	No	.	.	22	30
37	6,031	No	.	.	22	29
38	6,086	No	.	.	22	28
39	6,163	Sí	,615	,064	23	27
40	6,171	No	.	.	23	26
41	6,294	No	.	.	23	25
42	6,387	Sí	,591	,066	24	24
43	6,574	No	.	.	24	23
44	6,713	No	.	.	24	22
45	6,853	No	.	.	24	21
46	6,858	Sí	,563	,069	25	20

Resultados

47	7,943	No	.	.	25	19
48	8,000	Sí	,533	,071	26	18
49	8,175	No	.	.	26	17
50	9,008	No	.	.	26	16
51	9,342	Sí	,500	,074	27	15
52	9,949	No	.	.	27	14
53	10,138	Sí	,464	,077	28	13
54	10,352	No	.	.	28	12
55	10,938	No	.	.	28	11
56	11,184	No	.	.	28	10
57	11,395	No	.	.	28	9
58	11,493	No	.	.	28	8
59	12,821	No	.	.	28	7
60	13,221	No	.	.	28	6

Resultados

61	13,265	No	.	.	28	5
62	13,396	No	.	.	28	4
63	13,823	Sí	,348	,116	29	3
64	14,333	No	.	.	29	2
65	14,757	Sí	,174	,136	30	1
66	14,990	No	.	.	30	0

Tabla 10: Tabla de medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Media			Estimación	Mediana		
	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %			Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
8,818	,810	7,230	10,405	9,342	2,406	4,625	14,058

La tasa de conversión a enfermedad neurodegenerativa obtenida durante el estudio fue de 45,5% y la mitad de los casos ocurre a los 9 años desde el diagnóstico.

VALORAR Y DETERMINAR EL TIEMPO DESDE QUE SE DIAGNOSTICA DE TCSR Y LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA DEPENDIENDO DEL SEXO

En el caso del tiempo de supervivencia para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y diferenciarlos por sexos, obtenemos que, para el caso del género femenino, a los 5 años un 67.5% de estos pacientes no han desarrollado la enfermedad, frente a un 60% de los pacientes de género masculino (Tabla 11).

Se observó una diferencia de un 7.5% de posibilidad menos de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa en el sexo femenino que en el masculino a los 5 años. Sin embargo, al final del periodo de estudio no se encontraron diferencias estadísticas significativas para el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa diferenciadas por sexos.

La mediana de los casos para el sexo masculino es de 14 años con un intervalo de confianza al 95% de 3 a 24 años, y para el caso del sexo femenino de 9 años con un intervalo de confianza al 95% de 5 a 12 (Tabla 12). Esta diferencia de casi 5 años podría ser debido al azar. Se observa claramente por la amplitud de ambos intervalos de confianza.

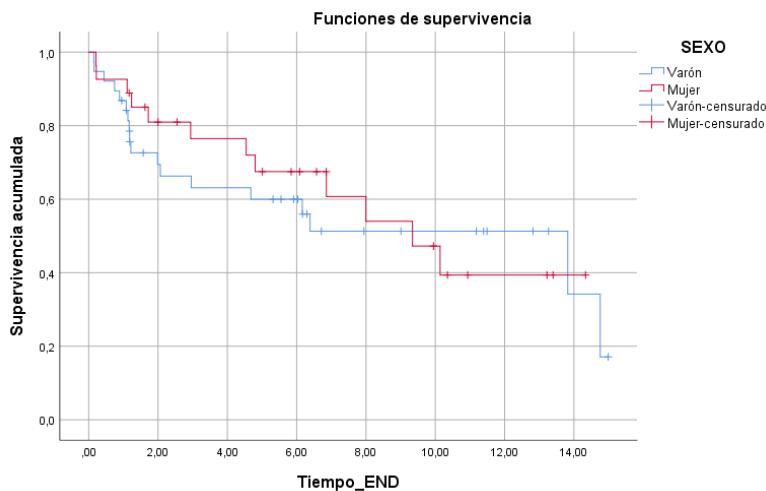


Figura 8: Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa diferenciados por sexo

Al igual que en la gráfica anterior cuando observamos la gráfica y las diferenciamos por sexos, vemos como el mayor número de eventos se producen en los 6 primeros años. Durante este periodo se observa cómo era mayor el número de enfermedades neurodegenerativas en varones que en mujeres.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas para el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa diferenciadas por sexos.

La mediana de los casos para el sexo masculino fue de 14 años y para el femenino de 9 años.

Tabla 11. Tabla de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedad neurodegenerativa diferenciados por sexo

Resumen de procesamiento de casos

SEXO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Varón	38	18	20	52,6%
Mujer	27	12	15	55,6%
Global	65	30	35	53,8%

Tabla de supervivencia

SEXO	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
Varón	1	Sí	,974	,026	1	37
	2	Sí	,947	,036	2	36
	3	Sí	,921	,044	3	35
	4	Sí	,895	,050	4	34
	5	Sí	,868	,055	5	33
	6	No	.	.	5	32
	7	Sí	,841	,059	6	31
	8	No	.	.	6	30
	9	Sí	,813	,064	7	29
	10	Sí	,785	,067	8	28

Resultados

11	1,177	No	.	.	8	27
12	1,180	Sí	,756	,071	9	26
13	1,185	No	.	.	9	25
14	1,216	Sí	,726	,074	10	24
15	1,572	No	.	.	10	23
16	1,988	Sí	,694	,077	11	22
17	2,067	Sí	,663	,080	12	21
18	2,960	Sí	,631	,082	13	20
19	4,679	Sí	,600	,084	14	19
20	5,317	No	.	.	14	18
21	5,550	No	.	.	14	17
22	5,911	No	.	.	14	16
23	6,031	No	.	.	14	15
24	6,163	Sí	,560	,087	15	14

Resultados

25	6,171	No	.	.	15	13
26	6,294	No	.	.	15	12
27	6,387	Sí	,513	,092	16	11
28	6,713	No	.	.	16	10
29	7,943	No	.	.	16	9
30	9,008	No	.	.	16	8
31	11,184	No	.	.	16	7
32	11,395	No	.	.	16	6
33	11,493	No	.	.	16	5
34	12,821	No	.	.	16	4
35	13,265	No	.	.	16	3
36	13,823	Sí	,342	,152	17	2
37	14,757	Sí	,171	,143	18	1
38	14,990	No	.	.	18	0

Resultados

Mujer	1	,208	Sí	,963	,036	1	26
	2	,222	Sí	,926	,050	2	25
	3	1,109	Sí	,889	,060	3	24
	4	1,169	No	.	.	3	23
	5	1,238	Sí	,850	,069	4	22
	6	1,624	No	.	.	4	21
	7	1,719	Sí	,810	,077	5	20
	8	2,001	No	.	.	5	19
	9	2,549	No	.	.	5	18
	10	2,940	Sí	,765	,085	6	17
	11	4,542	Sí	,720	,091	7	16
	12	4,802	Sí	,675	,096	8	15
	13	5,010	No	.	.	8	14
	14	5,840	No	.	.	8	13

Resultados

15	6,086	No	.	.	8	12
16	6,574	No	.	.	8	11
17	6,853	No	.	.	8	10
18	6,858	Sí	,607	,107	9	9
19	8,000	Sí	,540	,115	10	8
20	9,342	Sí	,472	,119	11	7
21	9,949	No	.	.	11	6
22	10,138	Sí	,394	,122	12	5
23	10,352	No	.	.	12	4
24	10,938	No	.	.	12	3
25	13,221	No	.	.	12	2
26	13,396	No	.	.	12	1
27	14,333	No	.	.	12	0

Tabla 12. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas diferenciados por sexo

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SEXO	Estimación	Media			Mediana			
		Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Varón	8,592	1,111	6,415	10,768	13,823	5,365	3,308	24,339
Mujer	8,800	1,130	6,585	11,015	9,342	1,819	5,776	12,907
Global	8,718	,818	7,115	10,320	9,342	2,455	4,529	14,154

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,128	1	,721

VALORAR Y DETERMINAR EL TIEMPO DESDE QUE SE DIAGNOSTICA DE TCSR
 Y LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA
 DEPENDIENDO DE LA EDAD

En el caso del tiempo de supervivencia de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y diferenciarlos por edad, obtenemos que para los casos de mayores de 70 años presentan el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa a los 6 años de media con un intervalo de confianza del 95% de 4-8 años. Por el contrario, todos los pacientes menores o igual a 70 años, con PSG positiva para el TCSR y desarrollo de enfermedad neurodegenerativa, los presentará a los 12 años después de su diagnóstico con un intervalo de confianza del 95%, de 10-13 años (Tabla 13). Podemos afirmar que el tiempo de supervivencia para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y diferenciarlos por la edad, resultó estadísticamente significativo ($p=0.001$).

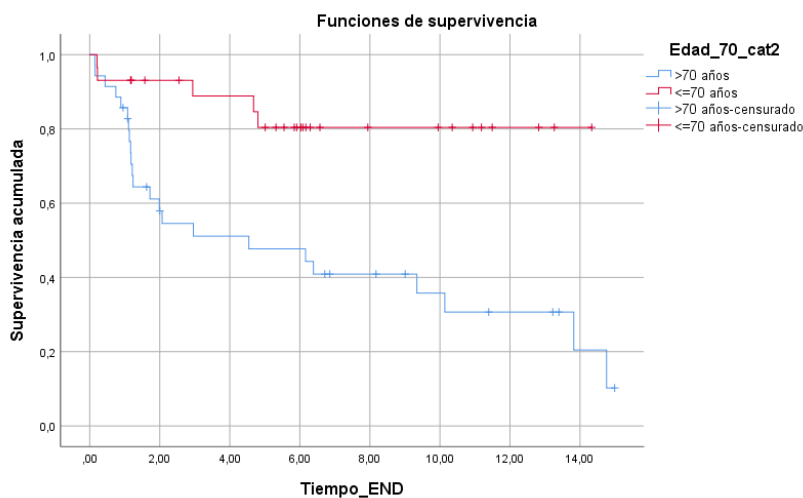


Figura 9. Gráfica de supervivencia de los pacientes con clínica de TCSR que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa diferenciados por la edad.

Se observa cómo en esta gráfica (Figura 10), al igual que las anteriores, los primeros eventos se agrupan a los 6 años, siendo más rápida la aparición de la enfermedad neurodegenerativa en los >70 años, con una tasa de conversión del 60%. Para el caso de los < o = a 70 años, la tasa de conversión a los 6 años se encontraba en un 20%.

La relación entre el tiempo de supervivencia para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y la edad, resultó estadísticamente significativo ($p=0.001$).

Tabla 13. Tabla de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas dependiendo de la edad

Resumen de procesamiento de casos

Edad_70_cat2	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
>70 años	35	23	12	34,3%
<=70 años	29	5	24	82,8%
Global	64	28	36	56,3%

Tabla de supervivencia

Edad_70_cat2	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
>70 años	1 ,148	Sí	,971	,028	1	34
	2 ,153	Sí	,943	,039	2	33
	3 ,438	Sí	,914	,047	3	32
	4 ,747	Sí	,886	,054	4	31
	5 ,890	Sí	,857	,059	5	30
	6 ,950	No	.	.	5	29
	7 1,084	Sí	,828	,064	6	28

Resultados

8	1,084	No	.	.	6	27
9	1,109	Sí	,797	,069	7	26
10	1,131	Sí	,766	,073	8	25
11	1,166	Sí	,736	,076	9	24
12	1,180	Sí	,705	,079	10	23
13	1,216	Sí	,674	,081	11	22
14	1,238	Sí	,644	,083	12	21
15	1,624	No	.	.	12	20
16	1,719	Sí	,611	,085	13	19
17	1,988	Sí	,579	,086	14	18
18	2,001	No	.	.	14	17
19	2,067	Sí	,545	,088	15	16
20	2,960	Sí	,511	,088	16	15
21	4,542	Sí	,477	,089	17	14

22	6,163	Sí	,443	,089	18	13
23	6,387	Sí	,409	,088	19	12
24	6,713	No	.	.	19	11
25	6,853	No	.	.	19	10
26	8,175	No	.	.	19	9
27	9,008	No	.	.	19	8
28	9,342	Sí	,358	,091	20	7
29	10,138	Sí	,307	,091	21	6
30	11,395	No	.	.	21	5
31	13,221	No	.	.	21	4
32	13,396	No	.	.	21	3
33	13,823	Sí	,204	,103	22	2
34	14,757	Sí	,102	,089	23	1
35	14,990	No	.	.	23	0

Resultados

<=70 años	1	1,208	Sí	,966	,034	1	28
	2	2,222	Sí	,931	,047	2	27
	3	1,169	No	.	.	2	26
	4	1,177	No	.	.	2	25
	5	1,185	No	.	.	2	24
	6	1,572	No	.	.	2	23
	7	2,549	No	.	.	2	22
	8	2,940	Sí	,889	,061	3	21
	9	4,679	Sí	,846	,071	4	20
	10	4,802	Sí	,804	,079	5	19
	11	5,010	No	.	.	5	18
	12	5,317	No	.	.	5	17
	13	5,550	No	.	.	5	16
	14	5,840	No	.	.	5	15

Resultados

15	5,911	No	.	.	5	14
16	6,031	No	.	.	5	13
17	6,086	No	.	.	5	12
18	6,171	No	.	.	5	11
19	6,294	No	.	.	5	10
20	6,574	No	.	.	5	9
21	7,943	No	.	.	5	8
22	9,949	No	.	.	5	7
23	10,352	No	.	.	5	6
24	10,938	No	.	.	5	5
25	11,184	No	.	.	5	4
26	11,493	No	.	.	5	3
27	12,821	No	.	.	5	2
28	13,265	No	.	.	5	1

29	14,333	No	.	.	5	0
----	--------	----	---	---	---	---

Tabla 14. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de TCSR y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas dependiendo de la edad

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Edad	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
>70 años	6,639	1,065	4,551	8,727	4,542	2,724	,000	9,880
< ó =70 años	12,065	,919	10,264	13,866
Global	9,021	,832	7,389	10,652	13,823	4,575	4,857	22,790

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,879	1	,001

DETERMINAR TIPO Y FRECUENCIA DE ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA DESARROLLADAS TRAS EL DIAGNÓSTICO POLISOMNOGRÁFICO DE TCSR Y RELACIÓN POR EDAD Y SEXO

En referencia al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, la media en edad de los pacientes que han participado en este estudio ha sido de 74 (7) años frente a los 66 (12) años de los que no han desarrollado la afectación neurológica tras nuestro estudio de PSG y posterior seguimiento en consulta. Esta diferencia de casi 8 años entre los pacientes que han desarrollado enfermedad neurodegenerativa, se obtuvo con un intervalo de confianza del 95% de 3 a 12 años, frente a los que no presentaron desarrollo de la enfermedad neurodegenerativa, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Con respecto al desarrollo de enfermedad neurodegenerativa y el sexo del paciente, habría que remarcar la dificultad de usar muestras balanceadas. La razón estriba en que la frecuencia es mayor en varones que en las mujeres, con una relación 2:1. El resultado de nuestro estudio no encontró diferencias estadísticas significativas, encontrando un 42% de pacientes del sexo masculino que desarrollaron la enfermedad frente a un 41,9% del sexo femenino.

En nuestro estudio se evidenció una relación entre el hecho de desarrollar una EN y la edad de los pacientes ($p=0,001$).

Las enfermedades neurodegenerativas desarrolladas fueron: la enfermedad de Parkinson (71,8%), Demencia por Cuerpo de Lewy (5,1%), temblor (15,4%) y deterioro cognitivo un (7.7%).

Tabla 15: Desarrollo de enfermedad neurodegenerativa dependiendo de la edad y el sexo

ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

			Sí	No	p
Edad			74 (7)	66 (12)	0.002
Sexo	N	H	21 (42)	29 (58)	0.995
	(%)	M	13 (41,9)	18 (58,1)	
Tipo EN	N	Parkinson	71.8		
	(%)	DCL	5.1		
		Temblor	15.4		
		Deterioro cognitivo	7.7		

En la [Figura 11](#) se observaron las enfermedades neurodegenerativas desarrolladas en nuestro estudio: la enfermedad de Parkinson ocupó el primer lugar (71,8%), seguido por Demencia por Cuerpo de Lewy (5,1%), el temblor (15,4%) y el deterioro cognitivo un (7.7%)

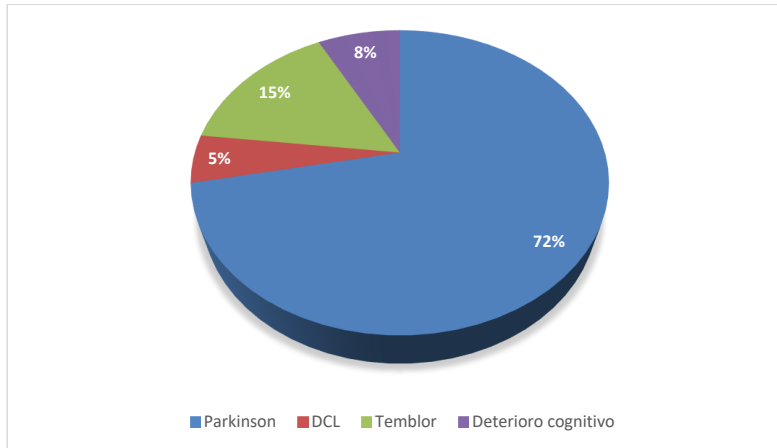


Figura 12. Tipo y frecuencia de enfermedades neurodegenerativas obtenidas en el estudio.

Tabla 16. Tabla de datos para caracterizar las enfermedades neurodegenerativas obtenidas en el estudio: Parkinson, DCL, temblor y deterioro cognitivo.

Enfermedad Neurodegenerativa	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	35	0	35	100,0%
Parkinson	23	22	1	4,3%
Demencia por Cuerpo de Lewy	2	2	0	0,0%
Temblor	4	4	0	0,0%

Resultados

Deterioro cognitivo	2	2	0	0,0%
Global	66	30	36	54,5%

Tabla de supervivencia

Enfermedad	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
Neurodegenerativa	1	,950 No	.	.	0	34
	2	1,084 No	.	.	0	33
	3	1,177 No	.	.	0	32
	4	1,185 No	.	.	0	31
	5	1,572 No	.	.	0	30
	6	1,624 No	.	.	0	29

Resultados

7	2,001	No	.	.	0	28
8	2,549	No	.	.	0	27
9	5,010	No	.	.	0	26
10	5,317	No	.	.	0	25
11	5,550	No	.	.	0	24
12	5,840	No	.	.	0	23
13	5,911	No	.	.	0	22
14	6,031	No	.	.	0	21
15	6,086	No	.	.	0	20
16	6,171	No	.	.	0	19
17	6,294	No	.	.	0	18
18	6,574	No	.	.	0	17
19	6,713	No	.	.	0	16
20	6,853	No	.	.	0	15

Resultados

21	7,943	No	.	.	0	14
22	8,175	No	.	.	0	13
23	9,008	No	.	.	0	12
24	9,949	No	.	.	0	11
25	10,352	No	.	.	0	10
26	10,938	No	.	.	0	9
27	11,184	No	.	.	0	8
28	11,395	No	.	.	0	7
29	11,493	No	.	.	0	6
30	12,821	No	.	.	0	5
31	13,221	No	.	.	0	4
32	13,265	No	.	.	0	3
33	13,396	No	.	.	0	2
34	14,333	No	.	.	0	1

Resultados

Parkinson 1	,148	Sí	,957	,043	1	22
2	,153	Sí	,913	,059	2	21
3	,208	Sí	,870	,070	3	20
4	,438	Sí	,826	,079	4	19
5	,747	Sí	,783	,086	5	18
6	,890	Sí	,739	,092	6	17
7	1,084	Sí	,696	,096	7	16
8	1,109	Sí	,652	,099	8	15
9	1,131	Sí	,609	,102	9	14
10	1,166	Sí	,565	,103	10	13
11	1,169	No	.	.	10	12
12	1,180	Sí	,518	,105	11	11
13	1,216	Sí	,471	,105	12	10
14	2,067	Sí	,424	,105	13	9

Resultados

	15	2,940	Sí	,377	,103	14	8
	16	2,960	Sí	,330	,101	15	7
	17	4,679	Sí	,283	,097	16	6
	18	4,802	Sí	,236	,091	17	5
	19	6,163	Sí	,188	,084	18	4
	20	6,387	Sí	,141	,075	19	3
	21	6,858	Sí	,094	,063	20	2
	22	9,342	Sí	,047	,046	21	1
	23	10,138	Sí	,000	,000	22	0
Demencia	por 1	13,823	Sí	,500	,354	1	1
Cuerpo de Lewy	2	14,757	Sí	,000	,000	2	0
Temblor	1	,222	Sí	,750	,217	1	3
	2	1,988	Sí	,500	,250	2	2
	3	4,542	Sí	,250	,217	3	1

	4	8,000	Sí	,000	,000	4	0
Deterioro cognitivo	1	1,238	Sí	,500	,354	1	1
	2	1,719	Sí	,000	,000	2	0

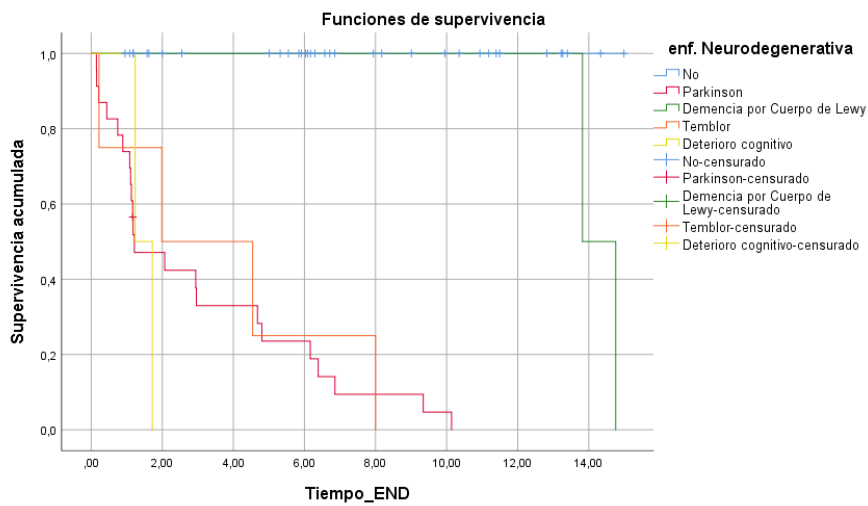


Figura 13: Tiempo de supervivencia para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa y diferenciarlos por tipo de enfermedades

Podemos afirmar que, en nuestra muestra ([Figura 14](#)), lo más frecuente es el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson y que el 23,6% de ellos a los 5 años todavía no la han desarrollado. Sin embargo, estas diferencias no se encontraron estadísticamente significativas al respecto.

DETERMINAR EL PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESIÓN PRESINÁPTICA DE LA VÍA DOPAMINÉRGICA, ANOSMIA O ALTERACIÓN VISUAL EN EL CONTEXTO DE UN TCSR Y POLISOMNOGRAFÍA DIAGNOSTICADA DE TCSR IDIOPÁTICO

Tabla 17. Tabla que relaciona biomarcadores precoces de enfermedad neurodegenerativa como son el DaT-SPECT, la anosmia y la alteración visual

	ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA			P
	SÍ	NO		
<i>DaT-SPECT patológico</i>	SÍ	17 (60,7)	11 (39,3)	0,095
	NO	22 (42,3)	30 (57,7)	
<i>ANOSMIA</i>	SÍ	4 (40)	6 (60)	0,738
	NO	35 (50)	35 (50)	
<i>ALTERACIÓN VISUAL</i>	SÍ	15 (75)	5 (25)	0,009
	NO	24 (40)	36 (60)	

DAT-SPECT Y ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

Se recogió como posible factor predictivo del desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa una prueba complementaria como es el DaT-SPECT, cuyo fin es poner en evidencia la posible lesión presináptica de la vía dopaminérgica en los núcleos del tálamo, durante los pródromos o fases pre-motoras de una posible enfermedad neurodegenerativa, o la ausencia total de sintomatología y también síntomas precoces como la anosmia y la alteración de la vía visual en el contexto del TCSR.

En nuestro estudio, un 60,7% de los pacientes con alteración presináptica de la vía dopaminérgica observado con DaT-SPECT desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa, frente a un 42,3% que no presentaban esta alteración, pero sí desarrollaron la enfermedad neurodegenerativa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,116$) (Tabla 17).

Tabla 18. Tabla de procesamiento de datos de los biomarcadores precoces de enfermedades neurodegenerativas

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DaT-SPECT * EN	80	97,6%	2	2,4%	82	100,0%
CLINICA VISUAL * EN	80	97,6%	2	2,4%	82	100,0%
CLINICA OTL * EN	80	97,6%	2	2,4%	82	100,0%

Tabla cruzada

		EN		Total	
		Sí	No		
DaT-SPECT	Sí	Recuento	17	11	28
		% dentro de DaT-SPECT	60,7%	39,3%	100,0%
	No	Recuento	22	30	52
		% dentro de DaT-SPECT	42,3%	57,7%	100,0%
Total		Recuento	39	41	80
		% dentro de DaT-SPECT	48,8%	51,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significa ción asintótica (bilateral)	Significa ción exacta (bilateral)	Significa ción exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,468	1	,116		

Resultados

Corrección de continuidad	1,786	1	,181		
Razón de verosimilitud	2,481	1	,115		
Prueba exacta de Fisher				,160	,091
Asociación lineal por lineal	2,437	1	,118		
N de casos válidos	80				

Tabla 19. Tabla de datos que relaciona el DaT-SPECT con el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa

		EN		
		Sí	No	Total
DaT-SPECT	Sí			
	Recuento	17	11	28
	% dentro de DaT-SPECT	60,7%	39,3%	100,0%
	No			
	Recuento	22	30	52
	% dentro de DaT-SPECT	42,3%	57,7%	100,0%
Total	Recuento	39	41	80
	% dentro de DaT-SPECT	48,8%	51,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,468	1	,116		
Corrección de continuidad	1,786	1	,181		
Razón de verosimilitud	2,481	1	,115		
Prueba exacta de Fisher				,160	,091
Asociación lineal por lineal	2,437	1	,118		
N de casos válidos	80				

ANOSMIA Y ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

En cuanto a los pacientes que presentaron anosmia como un síntoma precoz de enfermedad neurodegenerativa en el contexto de un TCSR, el porcentaje fue de un 40% de los pacientes, frente a un 60% de los que no la desarrollaron pese a desarrollar una enfermedad neurodegenerativa. Para estos datos no se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p=0,554$) (Tabla 20).

Tabla 20. Tabla de datos que relaciona la anosmia con el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa

		EN		Total
		Sí	No	
Anosmia Sí	Recuento	4	6	10
	% dentro de CLINICA OTL	40,0%	60,0%	100,0%
No	Recuento	35	35	70
	% dentro de CLINICA OTL	50,0%	50,0%	100,0%
Total	Recuento	39	41	80
	% dentro de CLINICA OTL	48,8%	51,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,350	1	,554		
Corrección de continuidad	,064	1	,800		
Razón de verosimilitud	,353	1	,553		
Prueba exacta de Fisher				,738	,401
Asociación lineal por lineal	,346	1	,556		
N de casos válidos	80				

CLÍNICA VISUAL Y ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

En referencia a los resultados obtenidos en relación a la alteración visual, sobre todo cromática, se observa como el 75% de los pacientes que evidenciaron una alteración visual en el contexto de un TCSR desarrollan una enfermedad neurodegenerativa, frente a un 40% que no presentaron una alteración visual pese a desarrollar una enfermedad neurodegenerativa.

Podemos afirmar que, aquellos pacientes que desarrollaron una alteración visual en el contexto de un TCSR presentan 1,9 veces más de posibilidades de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa con un intervalo de confianza del 95% de 1,3 a 2,8 veces. Estos datos resultaron estadísticamente significativos ($p=0,007$) frente a los que no la desarrollaron.

Tabla 21. Tabla de datos que relaciona la alteración visual cromática con el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa

			EN		Total
			Sí	No	
CLÍNICA VISUAL	Sí	Recuento	15	5	20
		% dentro de CLÍNICA VISUAL	75,0%	25,0%	100,0%
	No	Recuento	24	36	60
		% dentro de CLÍNICA VISUAL	40,0%	60,0%	100,0%

Resultados

Total	Recuento	39	41	80
	% dentro de CLÍNICA VISUAL	48,8%	51,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,355	1	,007		
Corrección de continuidad	6,020	1	,014		
Razón de verosimilitud	7,599	1	,006		
Prueba exacta de Fisher				,009	,007
Asociación lineal por lineal	7,263	1	,007		

N de casos válidos	80				
--------------------	----	--	--	--	--

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para CLINICA VISUAL (Sí / No)	4,500	1,445	14,018
Para cohorte EN = Sí	1,875	1,257	2,797
Para cohorte EN = No	,417	,190	,915
N de casos válidos	80		

Los pacientes que desarrollaron una alteración visual en el contexto de un TCSR presentaron 1,9 veces más de posibilidades de desarrollar una EN. Estos datos resultaron estadísticamente significativos ($p=0,007$).

No se encontraron diferencias significativas entre el desarrollo de una EN y la anosmia y el DaT-SPECT.

DETERMINAR LA RELACIÓN DE LA MORTALIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TCSR

Para el estudio de supervivencia según los exitus registrados (Figura 15), obtenemos que la media de los eventos se produjo a los 12,7 años de evolución del TCSR, con un intervalo de confianza del 95% de 11,5 a 13,9 años. En un período de observación de 11 años, se obtiene una supervivencia de 27,6 % de los pacientes que desarrollaron un TCSR idiopático. Además, se observa como en el período de tiempo entre los 6 y los 10 años desde el diagnóstico de TCSR idiopático es cuando comienzan a aumentar el número de exitus. Sin embargo, se aprecia que esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa frente a los que no lo desarrollaron ($p = 0,608$).

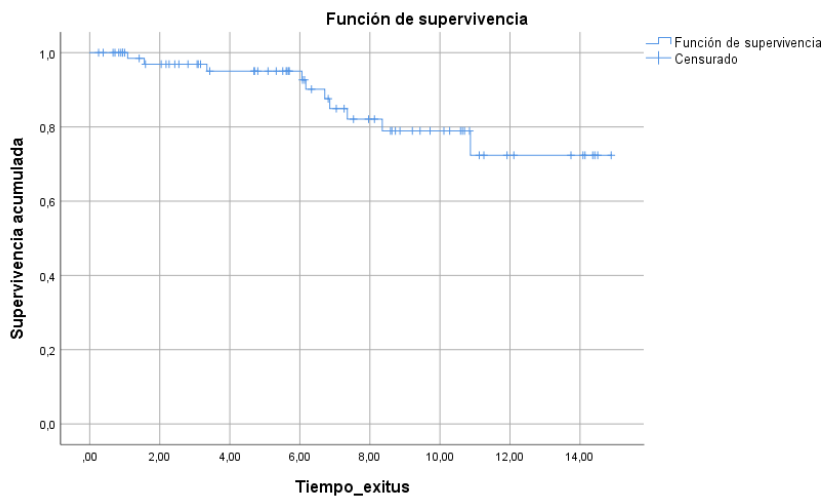


Figura 16. Relación de mortalidad en pacientes diagnosticados de TCSR

Tabla 22. Tabla de supervivencia en pacientes con TCSR

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
74	10	64	86,5%

Tabla de supervivencia

Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Desv. Error		
1 ,255	Vivo	.	.	0	73
2 ,386	Vivo	.	.	0	72
3 ,665	Vivo	.	.	0	71
4 ,720	Vivo	.	.	0	70
5 ,832	Vivo	.	.	0	69
6 ,890	Vivo	.	.	0	68

Resultados

7	,939	Vivo	.	.	0	67
8	,942	Vivo	.	.	0	66
9	,999	Vivo	.	.	0	65
10	1,084	Exitus	,985	,015	1	64
11	1,413	Vivo	.	.	1	63
12	1,558	Exitus	,969	,022	2	62
13	1,591	Vivo	.	.	2	61
14	2,042	Vivo	.	.	2	60
15	2,179	Vivo	.	.	2	59
16	2,267	Vivo	.	.	2	58
17	2,428	Vivo	.	.	2	57
18	2,546	Vivo	.	.	2	56
19	2,806	Vivo	.	.	2	55
20	3,064	Vivo	.	.	2	54

Resultados

21	3,099	Vivo	.	.	2	53
22	3,165	Vivo	.	.	2	52
23	3,346	Exitus	,950	,028	3	51
24	3,428	Vivo	.	.	3	50
25	4,690	Vivo	.	.	3	49
26	4,709	Vivo	.	.	3	48
27	4,799	Vivo	.	.	3	47
28	5,092	Vivo	.	.	3	46
29	5,325	Vivo	.	.	3	45
30	5,514	Vivo	.	.	3	44
31	5,610	Vivo	.	.	3	43
32	5,637	Vivo	.	.	3	42
33	5,692	Vivo	.	.	3	41
34	5,692	Vivo	.	.	3	40

Resultados

35	6,062	Exitus	,927	,036	4	39
36	6,075	Vivo	.	.	4	38
37	6,136	Vivo	.	.	4	37
38	6,171	Exitus	,902	,043	5	36
39	6,333	Vivo	.	.	5	35
40	6,713	Exitus	,876	,049	6	34
41	6,812	Vivo	.	.	6	33
42	6,853	Exitus	,849	,054	7	32
43	7,042	Vivo	.	.	7	31
44	7,264	Vivo	.	.	7	30
45	7,354	Exitus	,821	,059	8	29
46	7,532	Vivo	.	.	8	28
47	7,962	Vivo	.	.	8	27
48	8,131	Vivo	.	.	8	26

Resultados

49	8,353	Exitus	,789	,065	9	25
50	8,589	Vivo	.	.	9	24
51	8,630	Vivo	.	.	9	23
52	8,728	Vivo	.	.	9	22
53	8,857	Vivo	.	.	9	21
54	9,213	Vivo	.	.	9	20
55	9,432	Vivo	.	.	9	19
56	9,719	Vivo	.	.	9	18
57	10,114	Vivo	.	.	9	17
58	10,278	Vivo	.	.	9	16
59	10,587	Vivo	.	.	9	15
60	10,642	Vivo	.	.	9	14
61	10,702	Vivo	.	.	9	13
62	10,845	Vivo	.	.	9	12

Resultados

63	10,872	Exitus	,724	,087	10	11
64	11,121	Vivo	.	.	10	10
65	11,255	Vivo	.	.	10	9
66	11,915	Vivo	.	.	10	8
67	12,110	Vivo	.	.	10	7
68	13,741	Vivo	.	.	10	6
69	14,084	Vivo	.	.	10	5
70	14,144	Vivo	.	.	10	4
71	14,363	Vivo	.	.	10	3
72	14,423	Vivo	.	.	10	2
73	14,505	Vivo	.	.	10	1
74	14,891	Vivo	.	.	10	0

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Media			Mediana			
	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
12,719	,608	11,527	13,911

No existen diferencias significativas para la mortalidad en pacientes con TCSR idiopático frente a los pacientes que no son diagnosticados de TCSR idiopático.

DETERMINAR LA RELACIÓN DE LA MORTALIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TCSR SEGÚN SEXO

Si se evalúa en un segundo paso la mortalidad de la muestra diferenciada por sexos, obtenemos que la media de los eventos en el sexo masculino se produjo a los 12,07 años desde el diagnóstico de trastorno de conducta de sueño REM, con un intervalo de confianza del 95% de 10,6 a 13,5 años. En el caso del sexo femenino, obtenemos que la media de los exitus fue a los 13,5 años desde el diagnóstico, con un intervalo de confianza del 95% de 11,8 a 15,21 años (Tabla 23).

En un período de observación de 5 años, se observa como los exitus obtenidos se producen en su totalidad en el sexo masculino. También podemos observar cómo entre los 5 y los 10 años es cuando se produce el mayor número de exitus sin diferenciar sexos. Sin embargo, Al realizar un estudio de comparaciones globales (Log Rank), se aprecia que esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa ($p = 0,28$).

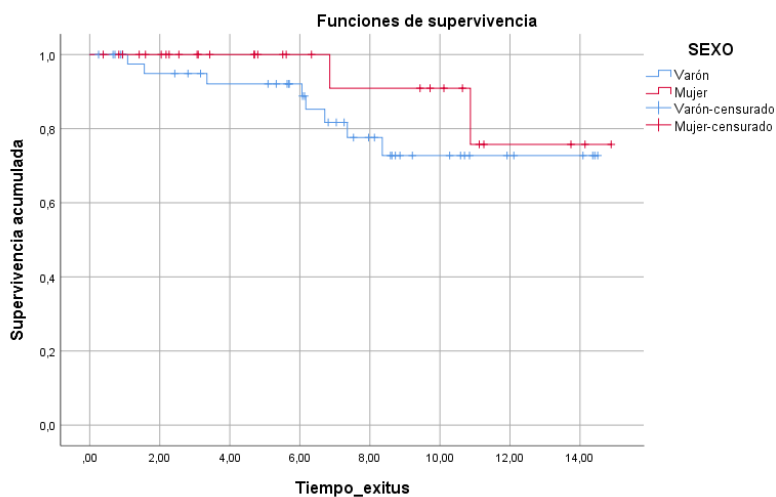


Figura 17. Relación de mortalidad según sexo: los hombres tuvieron una mortalidad media de 12,07 años mientras que las mujeres de 13,5 años. En los primeros 5 años la mortalidad fue del 100% para el sexo masculino que posteriormente se iguala al femenino.

Tabla 23. Tabla de supervivencia según sexo

Resumen de procesamiento de casos

SEXO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Varón	44	8	36	81,8%
Mujer	29	2	27	93,1%
Global	73	10	63	86,3%

Tabla de supervivencia

SEXO	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Desv. Error			
Varón	1	,255	Vivo	.	.	0	43

Resultados

2	,665	Vivo	.	.	0	42
3	,720	Vivo	.	.	0	41
4	,890	Vivo	.	.	0	40
5	,942	Vivo	.	.	0	39
6	1,084	Exitus	,974	,025	1	38
7	1,558	Exitus	,949	,035	2	37
8	2,428	Vivo	.	.	2	36
9	2,806	Vivo	.	.	2	35
10	3,165	Vivo	.	.	2	34
11	3,346	Exitus	,921	,044	3	33
12	5,092	Vivo	.	.	3	32
13	5,325	Vivo	.	.	3	31
14	5,637	Vivo	.	.	3	30
15	5,692	Vivo	.	.	3	29

Resultados

16	5,692	Vivo	.	.	3	28
17	6,062	Exitus	,888	,053	4	27
18	6,075	Vivo	.	.	4	26
19	6,136	Vivo	.	.	4	25
20	6,171	Exitus	,852	,062	5	24
21	6,713	Exitus	,817	,069	6	23
22	6,812	Vivo	.	.	6	22
23	7,042	Vivo	.	.	6	21
24	7,264	Vivo	.	.	6	20
25	7,354	Exitus	,776	,076	7	19
26	7,532	Vivo	.	.	7	18
27	7,962	Vivo	.	.	7	17
28	8,131	Vivo	.	.	7	16
29	8,353	Exitus	,728	,086	8	15

Resultados

30	8,589	Vivo	.	.	8	14
31	8,630	Vivo	.	.	8	13
32	8,728	Vivo	.	.	8	12
33	8,857	Vivo	.	.	8	11
34	9,213	Vivo	.	.	8	10
35	10,278	Vivo	.	.	8	9
36	10,587	Vivo	.	.	8	8
37	10,702	Vivo	.	.	8	7
38	10,845	Vivo	.	.	8	6
39	11,915	Vivo	.	.	8	5
40	12,110	Vivo	.	.	8	4
41	14,084	Vivo	.	.	8	3
42	14,363	Vivo	.	.	8	2
43	14,423	Vivo	.	.	8	1

Resultados

44	14,505	Vivo	.	.	8	0
Mujer 1	,386	Vivo	.	.	0	28
2	,832	Vivo	.	.	0	27
3	,939	Vivo	.	.	0	26
4	1,413	Vivo	.	.	0	25
5	1,591	Vivo	.	.	0	24
6	2,042	Vivo	.	.	0	23
7	2,179	Vivo	.	.	0	22
8	2,267	Vivo	.	.	0	21
9	2,546	Vivo	.	.	0	20
10	3,064	Vivo	.	.	0	19
11	3,099	Vivo	.	.	0	18
12	3,428	Vivo	.	.	0	17
13	4,690	Vivo	.	.	0	16

Resultados

14	4,709	Vivo	.	.	0	15
15	4,799	Vivo	.	.	0	14
16	5,514	Vivo	.	.	0	13
17	5,610	Vivo	.	.	0	12
18	6,333	Vivo	.	.	0	11
19	6,853	Exitus	,909	,087	1	10
20	9,432	Vivo	.	.	1	9
21	9,719	Vivo	.	.	1	8
22	10,114	Vivo	.	.	1	7
23	10,642	Vivo	.	.	1	6
24	10,872	Exitus	,758	,156	2	5
25	11,121	Vivo	.	.	2	4
26	11,255	Vivo	.	.	2	3
27	13,741	Vivo	.	.	2	2

Resultados

28	14,144	Vivo	.	.	2	1
29	14,891	Vivo	.	.	2	0

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SEXO	Estimación	Media			Mediana		
		Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Varón	12,077	,751	10,604	13,549	.	.	.
Mujer	13,551	,847	11,892	15,211	.	.	.
Global	12,719	,608	11,527	13,911	.	.	.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,169	1	,280

No existen diferencias significativas para la mortalidad en pacientes con TCSR en relación al sexo.

DETERMINAR LA RELACIÓN DE LA MORTALIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TCSR SEGÚN EDAD

Si se evalúa en un tercer paso la mortalidad de la muestra diferenciada por edad (Tabla 24), se obtiene una media de supervivencia, para los sujetos mayores de 70 años, de 11,8 años con un IC 95% de 10,12 a 13,64 años, mientras que, para los menores o igual a 70 años, la media de supervivencia es de 13,9 años con un IC 95% de 12,89 a 15 años. En un período de observación de 6 años, se obtiene una supervivencia del 82% para los mayores de 70 años y de un 93,3% para las menores o igual a 70 años. Al realizar un estudio de comparaciones globales (Log Rank), se aprecia que esta diferencia ha resultado muy cercano a la significación estadística ($p = 0,05$).

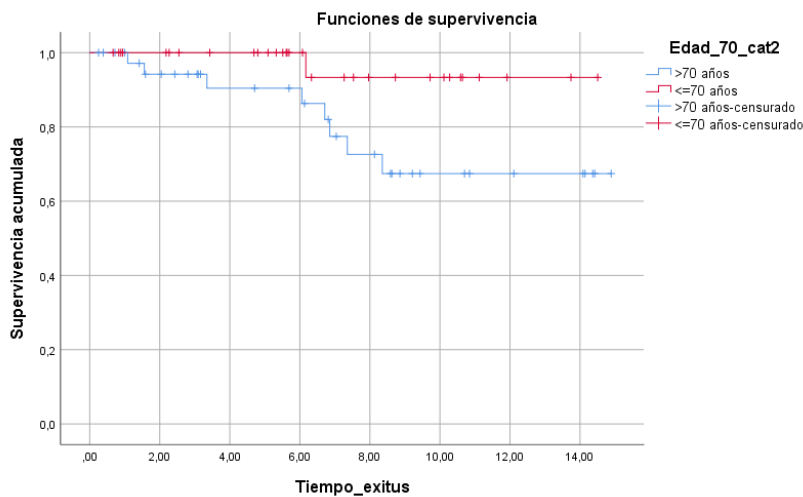


Figura 18. Relación de mortalidad según la edad muestra como la media de supervivencia se encuentra reducido en el grupo de mayores de 70 años.

Tabla 24. Tabla de supervivencia según la edad

Resumen de procesamiento de casos

Edad	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
>70 años	40	8	32	80,0%
< ó =70 años	32	1	31	96,9%
Global	72	9	63	87,5%

Tabla de supervivencia

Edad	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Desv. Error			
>70 años	1	,255	Vivo	.	.	0	39
	2	,386	Vivo	.	.	0	38

Resultados

3	,720	Vivo	.	.	0	37
4	,939	Vivo	.	.	0	36
5	,999	Vivo	.	.	0	35
6	1,084	Exitus	,971	,028	1	34
7	1,413	Vivo	.	.	1	33
8	1,558	Exitus	,942	,040	2	32
9	1,591	Vivo	.	.	2	31
10	2,042	Vivo	.	.	2	30
11	2,428	Vivo	.	.	2	29
12	2,806	Vivo	.	.	2	28
13	3,064	Vivo	.	.	2	27
14	3,099	Vivo	.	.	2	26
15	3,165	Vivo	.	.	2	25
16	3,346	Exitus	,904	,053	3	24

Resultados

17	4,709	Vivo	.	.	3	23
18	5,692	Vivo	.	.	3	22
19	6,062	Exitus	,863	,065	4	21
20	6,136	Vivo	.	.	4	20
21	6,713	Exitus	,820	,074	5	19
22	6,812	Vivo	.	.	5	18
23	6,853	Exitus	,774	,083	6	17
24	7,042	Vivo	.	.	6	16
25	7,354	Exitus	,726	,091	7	15
26	8,131	Vivo	.	.	7	14
27	8,353	Exitus	,674	,098	8	13
28	8,589	Vivo	.	.	8	12
29	8,630	Vivo	.	.	8	11
30	8,857	Vivo	.	.	8	10

Resultados

	31	9,213	Vivo	.	.	8	9	
	32	9,432	Vivo	.	.	8	8	
	33	10,702	Vivo	.	.	8	7	
	34	10,845	Vivo	.	.	8	6	
	35	12,110	Vivo	.	.	8	5	
	36	14,084	Vivo	.	.	8	4	
	37	14,144	Vivo	.	.	8	3	
	38	14,363	Vivo	.	.	8	2	
	39	14,423	Vivo	.	.	8	1	
	40	14,891	Vivo	.	.	8	0	
años	≤70	1	,665	Vivo	.	.	0	31
		2	,832	Vivo	.	.	0	30
		3	,890	Vivo	.	.	0	29
		4	,942	Vivo	.	.	0	28

Resultados

5	2,179	Vivo	.	.	0	27
6	2,267	Vivo	.	.	0	26
7	2,546	Vivo	.	.	0	25
8	3,428	Vivo	.	.	0	24
9	4,690	Vivo	.	.	0	23
10	4,799	Vivo	.	.	0	22
11	5,092	Vivo	.	.	0	21
12	5,325	Vivo	.	.	0	20
13	5,514	Vivo	.	.	0	19
14	5,610	Vivo	.	.	0	18
15	5,637	Vivo	.	.	0	17
16	5,692	Vivo	.	.	0	16
17	6,075	Vivo	.	.	0	15
18	6,171	Exitus	,933	,064	1	14

Resultados

19	6,333	Vivo	.	.	1	13
20	7,264	Vivo	.	.	1	12
21	7,532	Vivo	.	.	1	11
22	7,962	Vivo	.	.	1	10
23	8,728	Vivo	.	.	1	9
24	9,719	Vivo	.	.	1	8
25	10,114	Vivo	.	.	1	7
26	10,278	Vivo	.	.	1	6
27	10,587	Vivo	.	.	1	5
28	10,642	Vivo	.	.	1	4
29	11,121	Vivo	.	.	1	3
30	11,915	Vivo	.	.	1	2
31	13,741	Vivo	.	.	1	1
32	14,505	Vivo	.	.	1	0

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Edad	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
>70 años	11,883	,898	10,122	13,644
<=70 años	13,950	,537	12,897	15,002
Global	12,887	,599	11,712	14,062

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,846	1	,050

No existen diferencias significativas para la mortalidad en pacientes con TCSR en relación a la edad.

Si se evalúa en un cuarto paso la mortalidad de la muestra diferenciada por los pacientes que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa y los que no la han

desarrollado (Tabla 25), se obtiene una media de supervivencia, para los sujetos que la han desarrollado de 12,2 años con un IC 95% de 10,42 a 14,02 años, mientras que, para los que no la han desarrollado, la media de supervivencia es de 12,8 años con un IC 95% de 11,33 a 14,82 años. En un período de observación de 7 años, se obtiene una supervivencia del 88,4% para los que han desarrollado una enfermedad neurodegenerativa y de un 81% para los que no. Al realizar un estudio de comparaciones globales (Log Rank), se aprecia que esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa con una $p = 0,523$.

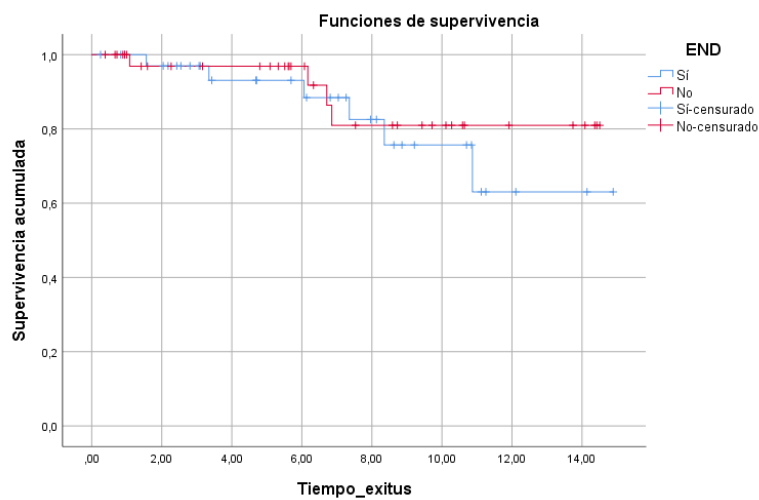


Figura 19. Relación de mortalidad entre los pacientes que desarrollaron enfermedad neurodegenerativa y los que no

Tabla 25. Tabla de supervivencia entre los pacientes que desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa y los que no

Resumen de procesamiento de casos

EN	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Sí	36	6	30	83,3%
No	38	4	34	89,5%
Global	74	10	64	86,5%

Tabla de supervivencia

EN	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Desv. Error			
Sí	1	,255	Vivo	.	.	0	35
	2	,832	Vivo	.	.	0	34
	3	,939	Vivo	.	.	0	33

Resultados

4	1,558	Exitus	,970	,030	1	32
5	2,042	Vivo	.	.	1	31
6	2,179	Vivo	.	.	1	30
7	2,428	Vivo	.	.	1	29
8	2,546	Vivo	.	.	1	28
9	2,806	Vivo	.	.	1	27
10	3,064	Vivo	.	.	1	26
11	3,099	Vivo	.	.	1	25
12	3,346	Exitus	,931	,048	2	24
13	3,428	Vivo	.	.	2	23
14	4,690	Vivo	.	.	2	22
15	4,709	Vivo	.	.	2	21
16	5,692	Vivo	.	.	2	20
17	6,062	Exitus	,884	,064	3	19

Resultados

18	6,136	Vivo	.	.	3	18
19	6,812	Vivo	.	.	3	17
20	7,042	Vivo	.	.	3	16
21	7,264	Vivo	.	.	3	15
22	7,354	Exitus	,825	,083	4	14
23	7,962	Vivo	.	.	4	13
24	8,131	Vivo	.	.	4	12
25	8,353	Exitus	,757	,100	5	11
26	8,630	Vivo	.	.	5	10
27	8,857	Vivo	.	.	5	9
28	9,213	Vivo	.	.	5	8
29	10,702	Vivo	.	.	5	7
30	10,845	Vivo	.	.	5	6
31	10,872	Exitus	,631	,142	6	5

Resultados

32	11,121	Vivo	.	.	6	4
33	11,255	Vivo	.	.	6	3
34	12,110	Vivo	.	.	6	2
35	14,144	Vivo	.	.	6	1
36	14,891	Vivo	.	.	6	0
No 1	,386	Vivo	.	.	0	37
2	,665	Vivo	.	.	0	36
3	,720	Vivo	.	.	0	35
4	,890	Vivo	.	.	0	34
5	,942	Vivo	.	.	0	33
6	,999	Vivo	.	.	0	32
7	1,084	Exitus	,969	,031	1	31
8	1,413	Vivo	.	.	1	30
9	1,591	Vivo	.	.	1	29

Resultados

10	2,267	Vivo	.	.	1	28
11	3,165	Vivo	.	.	1	27
12	4,799	Vivo	.	.	1	26
13	5,092	Vivo	.	.	1	25
14	5,325	Vivo	.	.	1	24
15	5,514	Vivo	.	.	1	23
16	5,610	Vivo	.	.	1	22
17	5,637	Vivo	.	.	1	21
18	5,692	Vivo	.	.	1	20
19	6,075	Vivo	.	.	1	19
20	6,171	Exitus	,918	,058	2	18
21	6,333	Vivo	.	.	2	17
22	6,713	Exitus	,864	,075	3	16
23	6,853	Exitus	,810	,088	4	15

Resultados

24	7,532	Vivo	.	.	4	14
25	8,589	Vivo	.	.	4	13
26	8,728	Vivo	.	.	4	12
27	9,432	Vivo	.	.	4	11
28	9,719	Vivo	.	.	4	10
29	10,114	Vivo	.	.	4	9
30	10,278	Vivo	.	.	4	8
31	10,587	Vivo	.	.	4	7
32	10,642	Vivo	.	.	4	6
33	11,915	Vivo	.	.	4	5
34	13,741	Vivo	.	.	4	4
35	14,084	Vivo	.	.	4	3
36	14,363	Vivo	.	.	4	2
37	14,423	Vivo	.	.	4	1

38	14,505	Vivo	.	.	4	0
----	--------	------	---	---	---	---

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

EN	Estimación	Media			Mediana			
		Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior	
Sí	12,227	,919	10,426	14,028
No	12,827	,763	11,332	14,322
Global	12,719	,608	11,527	13,911

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,409	1	,523

No existen diferencias significativas para la mortalidad en pacientes con TCSR que desarrollan una EN frente a los que no la desarrollaron.

DETERMINAR QUE LA PSG ES LA MEJOR PRUEBA COMPLEMENTARIA PARA DIAGNÓSTICO DE TCSR

Según la teoría de muchos autores y los criterios internacionales para estadiar el sueño, es necesario el uso de la polisomnografía para el diagnóstico de sueño REM. Para ello debemos evaluar el grado de eficacia inherente de una prueba diagnóstica. La sensibilidad y la especificidad son las medidas básicas del valor diagnóstico de una prueba, y en relación al desarrollo de un trastorno de conducta en sueño REM, obtenemos que la polisomnografía presenta una sensibilidad alta (90,67%) que explica cuánto de sensible es la prueba ante la presencia de la enfermedad, en este caso, Trastorno de Conducta del Sueño REM. Por otro lado, tenemos la especificidad, que indica la capacidad de una prueba de identificar a los sanos que efectivamente lo son y, en este caso contamos con una especificidad baja del 20%.

Tabla 26. Medidas básicas del valor diagnóstico de la PSG como prueba complementaria en nuestro estudio

Nivel de confianza: 95,0%

Pacientes con sospecha clínica de TCSR

Polisomnografía	Enfermos	Sanos	Total
-----	-----	-----	-----
Positivo	68	4	72
Negativo	7	1	8
-----	-----	-----	-----
Total	75	5	80

Nota: no se puede poner un 0 porque no se podría calcular la especificidad, aunque realmente 0 sea su valor.

Tabla 27. Tabla de sensibilidad y especificidad de la PSG en nuestro estudio

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	90,67	83,42	97,92
Especificidad (%)	20,00	0,00	65,06
Índice de validez (%)	86,25	78,08	94,42
Valor predictivo + (%)	94,44	88,46	100,00
Valor predictivo - (%)	12,50	0,00	41,67
Prevalencia (%)	0,75	87,82	99,68
Índice de Youden	0,11	-0,25	0,46
Razón de verosimilitud +	1,13	0,73	1,77
Razón de verosimilitud -	0,47	0,07	3,09

El hecho de encontrar un índice Youden bajo (Tabla 27), concuerda con los datos anteriormente descritos, correspondientes a estar ante una prueba diagnóstica con una sensibilidad alta y una especificidad baja. La razón verosimilitud positiva (RV+) 1,13 y una razón de verosimilitud negativa (RV-) 0,47, nos habla de que la probabilidad de un resultado negativo es 2.4 veces mayor en sanos que en enfermos. Un buen test debe tener una RV- cercana a 0 y una RV+ alta.

Para calcular directamente la probabilidad posprueba a partir del valor de la prevalencia y del cociente de probabilidades usamos el nomograma de Fagan. En la primera línea vertical se representa la probabilidad preprueba, en la segunda el cociente de probabilidades y en la última la probabilidad posprueba. Es decir, calculamos la probabilidad posprueba conociendo los cocientes de probabilidades y la prevalencia. Como interpretación a nuestros resultados, podríamos indicar que los pacientes con clínica de

TCSR tiene una probabilidad muy alta de presentar una PSG+, mientras que un resultado negativo no nos excluiría con seguridad la presencia de un TCSR mediante polisomnografía.

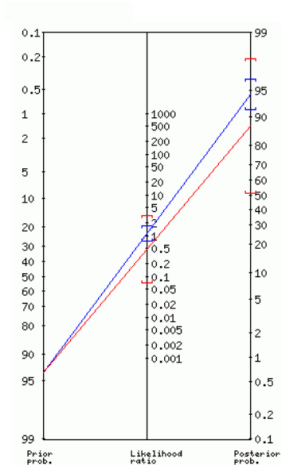


Figura 20. Nomograma de Fagan ayuda al cálculo de la probabilidad posprueba mediante la prevalencia y el cociente de probabilidades.

La PSG en nuestro estudio mostró una sensibilidad del 90.67% y una especificidad del 20%.

Actualmente es la única prueba objetiva que evidencia TCSR.

DISCUSIÓN

INFLUENCIA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS) EN EL DESARROLLO DE TCSR

En estos últimos años, los trastornos respiratorios del sueño y especialmente el SAHS, ha generado un interés creciente en la comunidad científica médica. Una búsqueda en Medline (PubMed) con la palabra “sleep apnea” ofrece un total de 45.036 resultados de las que 4863 correspondieron al año 2020. Toda esta información ha facilitado el conocimiento de esta entidad tanto a los médicos como también a la sociedad en su conjunto. Es por ello, que el SAHS sea ampliamente aceptado por los síntomas que presenta como todos sus problemas que puedan venir derivados. EL SAHS ocupa a día de hoy el mayor porcentaje de consultas relacionadas con la patología del sueño de acuerdo a nuestra experiencia clínica. El SAHS no solo es una patología que afecta a la somnolencia diurna excesiva, es un problema que trasciende a lo personal y diario, llegando incluso a estar asociada con alteraciones en la cognición y el desempeño psicomotor diario. Revisiones sistemáticas y los metaanálisis han informado deficiencias relativamente consistentes en la atención, la vigilancia y las funciones ejecutivas, deterioro ocasional de algunos subdominios de la memoria y relativa conservación de las habilidades visuoespaciales, habilidades del lenguaje, función psicomotora, memoria a corto plazo y cognición global (79), que perfectamente podrían ser encuadrados como sintomatología clínica en un proceso neurodegenerativo (80).

En nuestro estudio (Tabla 6), encontramos resultados estadísticamente significativos entre la clínica compatible con TCSR, que estuvo presente en los pacientes que no padecían SAHS (90.9%) y, entre los que sí lo padecían, ya que desarrollaban mayoritariamente un SAHS de grado severo (95.2%). Esto nos lleva a analizar que la afectación de la estructura intrínseca del sueño, ya sea por arousales dependientes a eventos respiratorios, donde se incrementa la actividad motora, como los síntomas motores que dependen de una parasomnia como el trastorno de conducta de sueño REM, tienen un origen bien localizado macroscópicamente que es el tronco de encéfalo. Esta localización es clave para entender el origen del sueño REM y NREM, estando implicadas otras estructuras, interconectadas en una compleja red (81) y que se traducen en manifestaciones motoras que van desde un leve movimiento del cuerpo o una extremidad, en el contexto de un SAHS ante la respuesta

de la desaturación por un evento respiratorio, como la excesiva actividad muscular, descrita en sueños vividos en el contexto del TCSR.

Los múltiples estudios realizados hasta la fecha han demostrado que las personas mayores con SAHS, al inicio del estudio tenían más probabilidades de desarrollar un deterioro cognitivo y, posteriormente, evolucionar hacia una demencia franca en el seguimiento (82). Otros estudios tratan de asociar como la atonía de los músculos de las vías respiratorias superiores es importante en la patogenia del SAHS y se ha planteado la hipótesis de que el TCSR pueda ejercer un efecto protector y reducir la gravedad del SAHS (83). Sin embargo, en nuestro estudio no obtuvimos relación alguna entre la presencia del TCSR y el SAHS, pero sí que obtuvimos que la presencia conjunta de estas dos entidades clínicas se asociaba a un grado de SAHS severo. Actualmente existen varias líneas de investigación que se dirigen a esclarecer si el tratamiento del SAHS mediante terapia ventilatoria no invasiva tipo CPAP, pueda influir en la mejora del deterioro cognitivo que se asocia en muchos casos de estos (84).

VALORAR LA INFLUENCIA DE DETERMINADOS FÁRMACOS QUE DESARROLLAN TCSR AGUDO

Para el caso de un TCSR agudo, la literatura recoge que la mayoría de los casos pertenecen a pacientes bajo tratamiento psiquiátrico que suelen tomar antidepresivos tricíclicos (Imipramina, amitriptilina...), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS (fluoxetina, sertralina, mirtazapina...) (2) y también inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina o IRSN (95) (96) así como fármacos de carácter dual (ISRS y IRSN) como la venlafaxina. Se estima que las posibilidades de desarrollar un TCSR son de 1.9 veces con el uso de antidepresivos (97).

En nuestro estudio, los pacientes que presentaron un TCSR agudo fue debido a la toma de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina y el 100% de estos no presentaron clínica propia del TCSR, pero sí presentaron episodios de REM sin atonía analizados con la polisomnografía.

Se constató en su historia clínica que, tras la retirada de la medicación, remitió la presencia de REM sin atonía durante el sueño REM en el 100% de los casos.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE CONDUCTA EN SUEÑO REM MEDIANTE POLISOMNOGRAFÍA QUE DESARROLLAN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

En el metaanálisis realizado por Postuma et al, donde recogieron datos de 1280 pacientes, obtuvieron que el intervalo medio entre la evaluación inicial y la conversión a enfermedad neurodegenerativa fue de 4.6 ± 3.5 años. La mediana del tiempo hasta la conversión fue de 8 años, con una tasa general de conversión de 6.25% por año. El riesgo de conversión usando un análisis de Kaplan-Meier fue 10.6% después de 2 años, 17.9% después de 3 años, 31.3% después de 5 años, 51.4% después de 8 años, 60.2% después de 10 años y 73.5% después de 12 años (85) (Tabla 29). Para el caso del metaanálisis de Galbiati et al., donde se recogieron un total de 3242 casos, la tasa de conversión para enfermedades neurodegenerativas fue del 33.5% a los 5 años de seguimientos, 82.4% a los 10.5 años y 96.6% a los 14 años (Tabla 29). La tasa media de conversión fue 31.95% después de un seguimiento medio de 4.75 ± 2.43 años. En nuestro estudio, contamos con un total de 79 pacientes de los que tan sólo 30 desarrollaron enfermedad neurodegenerativa y obtuvimos una tasa media de conversión a enfermedad neurodegenerativa del 45.5% de los casos obtenidos (Tabla 29), de los cuales, podemos apuntar que a los 6 años del diagnóstico no han desarrollado la enfermedad neurodegenerativa, pero podemos afirmar que la mediana de los casos se encuentra en 9 años con un intervalo de confianza del 95% de 4 a 14 años. El seguimiento de los casos depende del momento de aparición, limitación que por otra parte recoge un estudio de supervivencia per se. El intervalo de tiempo en un estudio se marca cuando se decide el diseño del estudio y, por tanto, puede que haya casos que si comienza a aparecer en el inicio del estudio puedan tener más tiempo de seguimiento y a partir de ahí obtener una información más amplia, pero también puede ocurrir que un paciente aparezca con una clínica compatible de TCSR y PSG + pero ya no dé tiempo a su seguimiento y posterior desarrollo de enfermedad neurodegenerativa por tener el marco del tiempo limitado en el diseño del estudio. Este hecho ha sido igual en toda la literatura consultada. De ahí que se tengan unas n muestrales grandes, pero a la hora de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa la n se haya visto disminuida.

Tabla 28: Tasas de conversión comparado con 2 metaanálisis: Se recogen las medias de las tasas de conversión de los metaanálisis más importantes publicados hasta la fecha.

Comentado [JPM1]: Cambialo por "y"

Comentado [JPM2]: Es mas fácil decir lo del 45,5% seguido de la mediana de los casos y el intervalo de confianza y a continuación decir que es probable que el porcentaje pueda aumentar en los próximos años ya que x pacientes sin diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa tienen una evolución inferior a 9 años. Creo que hay un error y se refiere a la tabla 28

Comentado [AVM3]: Aquí me dice: Todos los pacientes los has podido seguir durante doce años? Sería interesante discutir los posibles motivos de diferencia entre los 3 estudios

	<i>Postuma et al.</i>	<i>Galbiati et al.</i>	<i>Aguilera et al.</i>
Nº casos	1280 casos	3242 casos	79 casos
Tasa media de conversión	31,3%	33.5%	45,5%

Tabla 29: Riesgo de conversión a enfermedad neurodegenerativa durante 12 años: se observa las tasas de conversión a EN en 12 años.

<i>Años</i>	<i>Postuma et al.</i>	<i>Aguilera et al.</i>	<i>Galbiati et al.</i>
2	10.6%	25.3%	
3	17.9%	30.7%	
5	31.3%	36.2%	33.5%
8	51.4%	46.7%	
10	60.2%	53.6%	82.4%
12	73.5%	65.2%	

FRECUENCIA Y TIPO DE ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA DESARROLLADAS TRAS EL DIAGNÓSTICO POLISOMNOGRÁFICO DE TCSR

En el caso del metaanálisis de Postuma et al., 352 desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa manifiesta, de los cuales 199 casos (56.5%) desarrollaron parkinsonismo como la primera manifestación de la enfermedad, y dentro del porcentaje anterior, 16 (4.5%) fueron diagnosticados de probable atrofia multisistema, y 153 (43.5%) desarrollaron primero demencia (85). Para el metaanálisis de Galbiati et al., la mayoría de los casos desarrollaron la enfermedad de Parkinson (44%), seguido por Demencia por Cuerpos de Lewy (25%), Atrofia Multisistema (5%), Enfermedad de Alzheimer (3%), Deterioro Cognitivo (3%), otro tipo de demencias (7%) y otras formas de alteraciones neurodegenerativas (0,5%) (13). En nuestro caso, obtuvimos que un 71,8% desarrollaron una enfermedad de Parkinson, un 15,4% temblor, un 7,7% deterioro cognitivo y un 5,1% Demencia por Cuerpos de Lewy.

Comentado [AVM4]: Añadir quesito

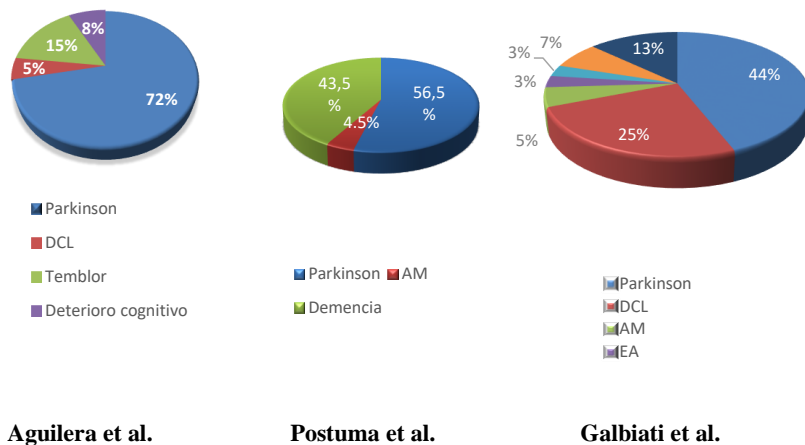


Figura 21. Comparativa de enfermedades neurodegenerativa desarrolladas. En estos diagramas de sectores se observa como la EN más prevalente es la EP.

BIOMARCADORES EN FASES PRECLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

La literatura publicada hasta la fecha, acepta la existencia de marcadores en fase prodrómica al desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa como son la anosmia, la alteración visual relacionada con los colores principalmente, la presencia de una lesión presináptica en la vía dopaminérgica objetivada por DaT-SPECT (4) (9) (85) y los test neuropsicológicos (86). En el metaanálisis de Postuma et al. se presenta un DaT-SPECT positivo el 69.2% de los que desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa, un 78.7% de los casos presentaron anosmia y un 52.9% alteración visual de los colores (85). En nuestro estudio presentaron un DaT-SPECT positivo el 60,7% de los pacientes, la anosmia un 40% y la alteración visual de los colores un 75%. La literatura habla de que el desarrollo de síntomas motores, como el parkinsonismo, la anosmia o la alteración de DaT-SPECT, presentan unas características en edad y sexo muy similares (85), mientras que los estudios neuropsicológicos y los test de la visión ayudan a diferenciar aquellas personas que van a desarrollar más bien cuadros de demencias (86). Estos hallazgos no sólo ayudan a reconocer una posibilidad de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa en el futuro, sino que supone una implicación muy importante en su prevención y tratamiento inmediato en esta fase prodrómica de la enfermedad.

No nos puede sorprender el hecho de que las alteraciones motoras y cognitivas relacionadas con la presencia de estos marcadores, supongan la principal causa del desarrollo de un parkinsonismo o una demencia, pero lo que sí queda claro, es que la presencia o ausencia de todos estos marcadores descritos puedan descartar la posibilidad de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa.

Basándonos puramente en la clínica, el tiempo que se dedica a los pacientes en consulta y la facilidad para pasar todo tipo de test, ya sea para síntomas motores como son el MDS-UPDRS-II (87) o para los síntomas sensitivos como los test para la olfacción (53) (88), para la visión como el FM-100 (89) o incluso la evaluación neuropsicológica, ayudan

no sólo a prever la aparición de una enfermedad neurodegenerativa sino que ayuda a observar la evolución de la misma y poder diferenciar en algunos casos si el devenir de la patología se inclina a un proceso neurodegenerativo de características motoras.

Mientras que muchos estudios anteriores han demostrado que el Trastorno de Conducta en Sueño REM se asocia con frecuencia con una alta prevalencia de varios síntomas no motores como hiposmia, visión deficiente de los colores y deterioro cognitivo (90), también se ha demostrado como pueden actuar, junto con el DaT-SPECT, como verdaderas herramientas clínicas en el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticas significativas ni para DaT-SPECT, ni para la anosmia, mientras que sí se han encontrado para aquellos pacientes con alteración visual de los colores. Actualmente, la literatura existente hace referencia a que la alteración del olfato y de la alteración de la visión cromática identifica enfermedades neurodegenerativas mediadas por sinucleína en etapa temprana. En la mayoría de los casos, las anomalías se pueden medir al menos 5 años antes del inicio de la enfermedad y progresan lentamente en las etapas preclínicas (91).

MORTALIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TCSR SEGÚN SEXO Y EDAD

No encontramos en nuestro estudio diferencias en cuanto a la mortalidad en pacientes que sufrían TCSR, ni por sexo ni por edad ni por haber desarrollado una EN, pero si usamos estos datos para extrapolarlos a los datos generales de la población española usando los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), podemos obtener tasas ajustadas de mortalidad por edad y sexo en pacientes diagnosticados de TCSR que han desarrollado una EN (Tabla 32: Tasas de mortalidad brutas y ajustadas de TCSR comparadas con la población fallecida en el año 2018 según los criterios recogidos en el INE. Tabla 32), pudiendo con ello discutir características demográficas de esta patología de sueño.

Los datos de mortalidad son utilizados frecuentemente para la evaluación del estado de salud de las poblaciones, ya que las estimaciones basadas en ellos son las que presentan un mayor grado de validez para las comparaciones temporales y geográficas del nivel de salud. La exhaustividad de la información que ofrece el registro de mortalidad, convierte a los indicadores de mortalidad, como la esperanza de vida o la mortalidad por causa de muerte, en un instrumento adecuado para la monitorización de los problemas de salud y el establecimiento de prioridades sanitarias. Además, la información que proporcionan sobre el patrón de mortalidad por varias causas de muerte es la única forma de aproximarse al impacto poblacional de muchas enfermedades. Las estadísticas sobre las causas de muerte presentadas están clasificadas de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad son mejores indicadores que las tasas de mortalidad brutas o crudas para evaluar el cambio en el riesgo de mortalidad a lo largo del tiempo, ya que la distribución por edad de la población cambia. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad son los mejores indicadores cuando se compara el riesgo de mortalidad entre diferentes áreas geográficas o entre subgrupos de población con diferente estructura de edad, como el que se observa entre hombres y mujeres.

Según la OMS, los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. Los datos de mortalidad de la OMS reflejan las defunciones recogidas en los sistemas nacionales de registro civil, con las causas básicas de defunción codificadas por las autoridades nacionales.

La causa básica de defunción se define como "la enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal", según lo expuesto en la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Según el Instituto Nacional de Estadística, la esperanza de vida en 2020 se encuentra en 83,59 años (92) , el número total de muertes para el año 2018 fueron de 427.721 habitantes y el porcentaje total de muertes relacionadas con el sistema nervioso es del 6% con respecto al total de muertes publicadas en el último informe de defunciones, según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo del año 2018 (93).

Tabla 30: Esperanza de vida en España año 2020

<i>Sexo</i>	<i>Años</i>
<i>Hombres</i>	80,87
<i>Mujeres</i>	86,22
<i>AMBOS SEXOS</i>	83,59

Dadas las características demográficas que afecta a las patologías del sueño y la esperanza de vida después de los 65 años, cabe destacar la necesidad de focalizar los esfuerzos de la sanidad pública en potenciar el diagnóstico precoz de estos procesos, mejorar tratamientos en fases iniciales de la enfermedad neurodegenerativa, potenciar los procesos diagnósticos, así como mejorar la calidad cuantitativa y cualitativa de los diferentes sistemas de salud de cualquier Comunidad Autónoma, para conseguir alcanzar las mismas coberturas sanitarias sin diferenciación de lugar.

Las Comunidades Autónomas hacen políticas sanitarias que a veces adolecen de falta de coordinación, se necesita acuerdos vinculantes que permita mantener la equidad (mismas prestaciones en todos los territorios), coordinación de las políticas sanitarias y la

cohesión del sistema. Todo lo anteriormente descrito se traducirá en un ahorro económico. De no ser así, con el aumento de la esperanza de vida en relación a las enfermedades neurodegenerativas, habrá una marcada diferencia entre las Comunidades Autónomas bien dotadas de infraestructura para el diagnóstico y tratamiento, y las que no lo dispongan.

Tabla 31: Esperanza de vida después de los 65 años en España

<i>Sexo</i>	<i>Años</i>
<i>Hombres</i>	19,54
<i>Mujeres</i>	23,42
<i>AMBOS SEXOS</i>	21,59

Llegados a este punto, cabe destacar la necesidad de determinar el riesgo de mortalidad de pacientes que sufren de Trastorno de Conducta de sueño REM (Tabla 22) y si fuese posible compararlo con lo publicado hasta la actualidad e incluso con la población general, investigar el riesgo potencial de predecir la mortalidad a los pacientes con Trastornos de Conducta de sueño REM o examinar el rol potencial de las enfermedades neurodegenerativas en el riesgo de mortalidad en paciente con Trastornos de Conducta de sueño REM.

Como ocurre en la mayoría de los países desarrollados, la tasa de mortalidad específica por edad y sexo es más baja en enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el sueño. En nuestro objeto de estudio, estas tasas tan bajas de mortalidad se observan en el grupo de 0 a 40 años de edad, tal y como se muestra en la Tabla 32. A partir del grupo de 41-90 años, la magnitud de la tasa de mortalidad experimenta un incremento en los sucesivos grupos de edad, de tal forma que en el grupo de 71-80 años, la tasa fue 0,06 por 100.000 habitantes, correspondiendo un 0,05 el sexo masculino afectado y un 0,01 para el sexo femenino. En todos los grupos de edad, la magnitud de la tasa de mortalidad fue mayor en hombres que en mujeres. Estas tasas ajustadas coinciden con nuestros datos (Tabla 23), donde la media de mortalidad para el sexo masculino se encuentra en 12,07 años y en 13,5

años para el sexo femenino desde el diagnóstico de TCSR. Por tanto, podemos asegurar que el devenir propio de esta enfermedad coincide con la esperanza de vida y la esperanza de vida en mayores de 65 años que reflejan las estadísticas del INE para el sexo y la edad y donde el sexo femenino se beneficia de una mayor longevidad (Tabla 30 y Tabla 31).

La razón entre la tasa de mortalidad en hombres y en mujeres en 2018 mostró la magnitud más alta en el grupo de edad de 71 a 80 años y la magnitud más baja en el grupo de 0 a 40 años. En cualquier caso, aunque previsiblemente el riesgo de mortalidad por estos desórdenes neurodegenerativos no transmisibles continuará descendiendo en los países desarrollados de acuerdo a las mejoras asistenciales, diagnósticas y terapéuticas, la carga de enfermedad que producen en la sociedad podría no descender de la misma forma o, incluso, mantenerse estabilizada, ya que la mayor parte de ellas se presentan en edades avanzadas y la población de estos grupos de edad está aumentando.

El exceso en el riesgo de mortalidad de un grupo de población frente a otro puede ser expresado mediante la razón. La razón de las tasas de mortalidad ajustadas por edad, en hombres frente a mujeres, muestra que los hombres tienen mayores tasas de mortalidad que las mujeres desde el grupo que va de los 61 hasta los 80 años. En la Tabla 32, se observa que el redondeo favorece al sexo femenino (0.01), ya que en el grupo etario que va desde los 51-60 y 81-90 años se ve igualado al del sexo masculino, pero en realidad la mortalidad es ligeramente superior para este último grupo.

Tabla 32: Tasas de mortalidad brutas y ajustadas de TCSR comparadas con la población fallecida en el año 2018 según los criterios recogidos en el INE.

	Tasas específicas de mortalidad según edad y sexo			Población fallecida según INE			Tasa ajustada por edad y sexo		
	total	hombre	mujer	total	hombre	mujer	total	hombre	mujer
total	77	49	28	427721			0,18	0,11	0,07
0	0	0	0				0	0	0
1-10 años	0	0	0				0	0	0
11-20 años	0	0	0				0	0	0
21-30 años	0	0	0				0	0	0
31-40 años	0	0	0				0	0	0
41-50 años	5	5	0				0,01	0,01	0
51-60 años	9	4	5				0,02	0,01	0,01
61-70 años	20	10	10				0,05	0,02	0,02
71-80 años	27	21	6				0,06	0,05	0,01
81-90 años	16	9	7				0,04	0,02	0,02
> 90 años	0	0	0				0	0	0

MORTALIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TCSR QUE HAN DESARROLLADO UNA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA Y AQUELLOS QUE NO

El TCSR es una patología del sueño cuya incidencia real se desconoce debido a que es una enfermedad sin clínica patognomónica y que precisa de un diagnóstico polisomnográfico para poner en evidencia la ausencia de atonía en la fase del sueño REM (2) (11) (12) (13). Además, la ausencia de unidades del sueño, en la mayoría de hospitales regionales, impide su diagnóstico objetivo, haciendo pensar que es una entidad infradiagnosticada (2) (94).

Su forma de aparición puede ser aguda, crónica idiopática y crónica secundaria a una enfermedad neurodegenerativa ya existente (2). En nuestro estudio obtuvimos que la tasa de aparición de la forma aguda sin clínica compatible de TCSR fue del 0% mientras que para la forma crónica idiopática la tasa de conversión a una enfermedad neurodegenerativa fue del 45.5% del total de casos incluido en el estudio.

Es una patología que afecta en su forma idiopática con mayor proporción a hombres que a mujeres (9) (17) y suelen indicar una incidencia mayor en hombres mayores a 50 años (98) (85). Este hecho queda constatado en nuestro estudio donde la clínica del TCSR estuvo presente en mayor proporción en el sexo masculino que en el sexo femenino. Respecto a la media de edad de los pacientes que presentaron clínica compatible con un TCSR fue de 70 años mientras que para otros estudios se sitúa en 65.9 ± 8.8 años (85). En el caso de los pacientes que desarrollaron enfermedad neurodegenerativa, la edad media de nuestro estudio se encuentra en 74 años frente a los 67.6 ± 6.9 años que se obtuvo en el metaanálisis de Postuma et al (85) y los 62.1 ± 6.4 del metanálisis de Wing et al. (99). Cuando nos referimos al Trastorno de Conducta de Sueño REM idiopático, hemos de tener en cuenta que es una entidad clínica que aparece en la población adulta (100) y en raras ocasiones, aparece descrita en pacientes en edad infantil en su forma secundaria (101).

TASAS DE CONVERSIÓN A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DESDE EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE CONDUCTA DE SUEÑO REM

Los resultados de la literatura consultada se caracterizan por una alta heterogeneidad entre los diferentes estudios publicados ($I^2=63.93\%$; $Q=150$), con una tasa de conversión a enfermedades neurodegenerativas del 33% para un total de 3242 casos recogidos en el metanálisis de Galbiati et al, con un IC 95%, de 29.39 al 37.35 (13). En nuestro caso, la tasa de conversión obtenida es del 45.5% para un total de 79 casos.

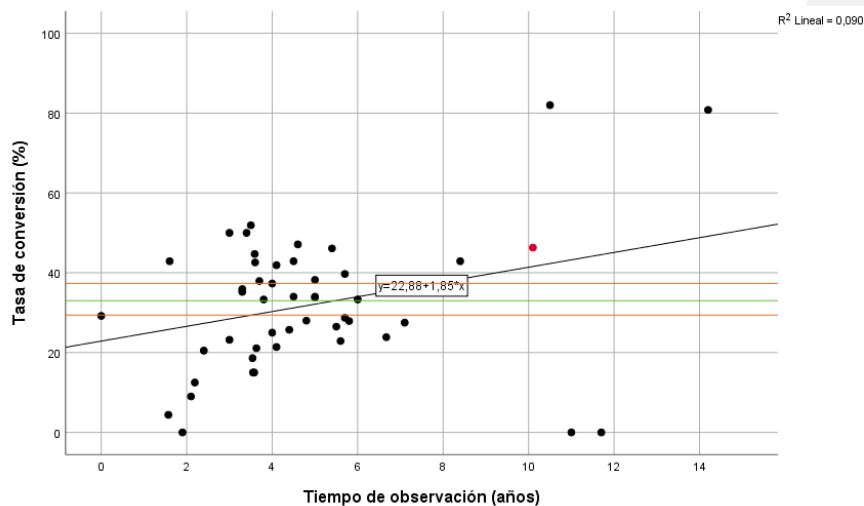


Figura 22: Tasas de conversión recogidas en el metanálisis de Galbiati et al. del 33% (puntuados en negro) y tasa de conversión recogida en nuestro estudio del 45.5% (puntuado en rojo)

Alejándonos a la recta de regresión calculada, llama la atención los casos extremos en los que han tenido una tasa de conversión del 0% después de casi 2 años de seguimiento, como son los grupos de Iranzo et al y Sakurai et al (102) (103) y en el otro extremo, contamos con una tasa de conversión del 81% después de 14 años de seguimiento (104). Siguiendo la tendencia natural de la recta de regresión, podemos afirmar que, en la mayoría de los estudios publicados, la conversión a enfermedades neurodegenerativas de un TCSR idiopático se producen entre el 4º y 6º año de seguimiento en consulta (13).

Todo lo anteriormente descrito podría ser explicado por el azar ya que a día de hoy no se ha encontrado evidencia científica de que el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa específica cumpla criterios estrictos de tiempo, edad y sexo, pero sí queda reflejado como el tiempo de seguimiento en consulta es un factor crucial para que las tasas de conversión asciendan (51) (13).

En [Figura 23](#) y [Figura 24](#), se observa como la mayor tasa de conversión a enfermedades neurodegenerativas de los pacientes se producen entre el 4º y 6º año de seguimiento en consulta tras los resultados diagnósticos ofrecidos por una polisomnografía de trastorno de conducta de sueño REM.

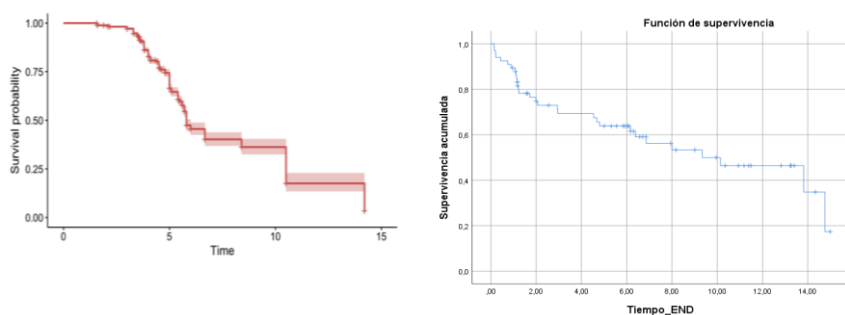


Figura 23. Curva de supervivencia de Galbiati et al. **Figura 24.** Curva de supervivencia Aguilera et al.

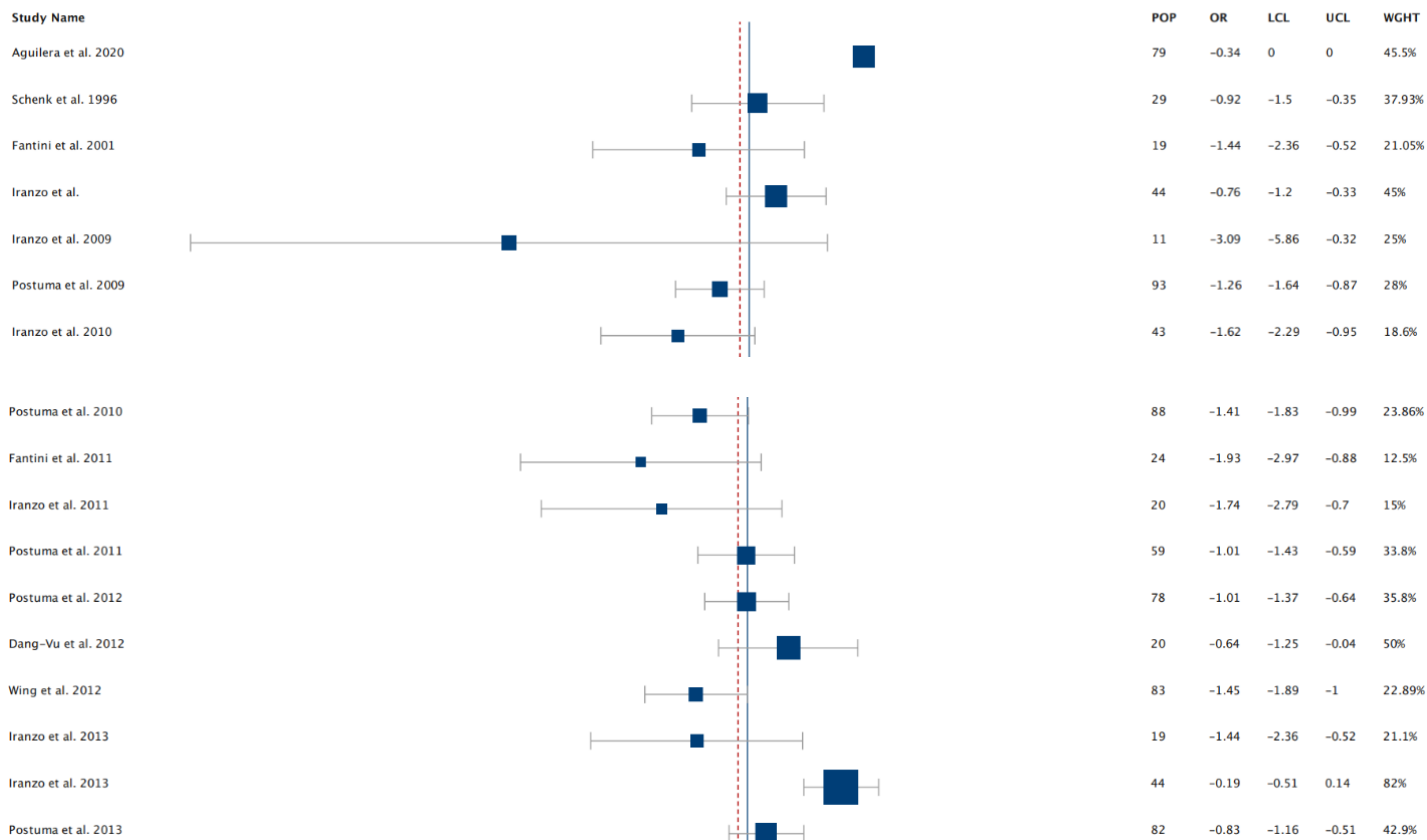
En la [Tabla 33](#), queda de manifiesto la enorme heterogeneidad que existe en las tasas de conversión de los diferentes estudios sobre Trastornos de Conducta de Sueño REM y la asociación a eventos patológicos neurodegenerativos. En ninguno de estos estudios existió paridad sexual, mismo número de incidencia de Trastorno de Conducta de Sueño REM a estudio ni mismas tasas de conversiones a enfermedades neurodegenerativas. Se observa como siguiendo la [Tabla 33](#) de logaritmo de Odd Ratio (OR), en cuanto a las tasas de conversión, tan sólo 2 estudios (Aguilera et al. e Iranzo et al 2013) han resultado

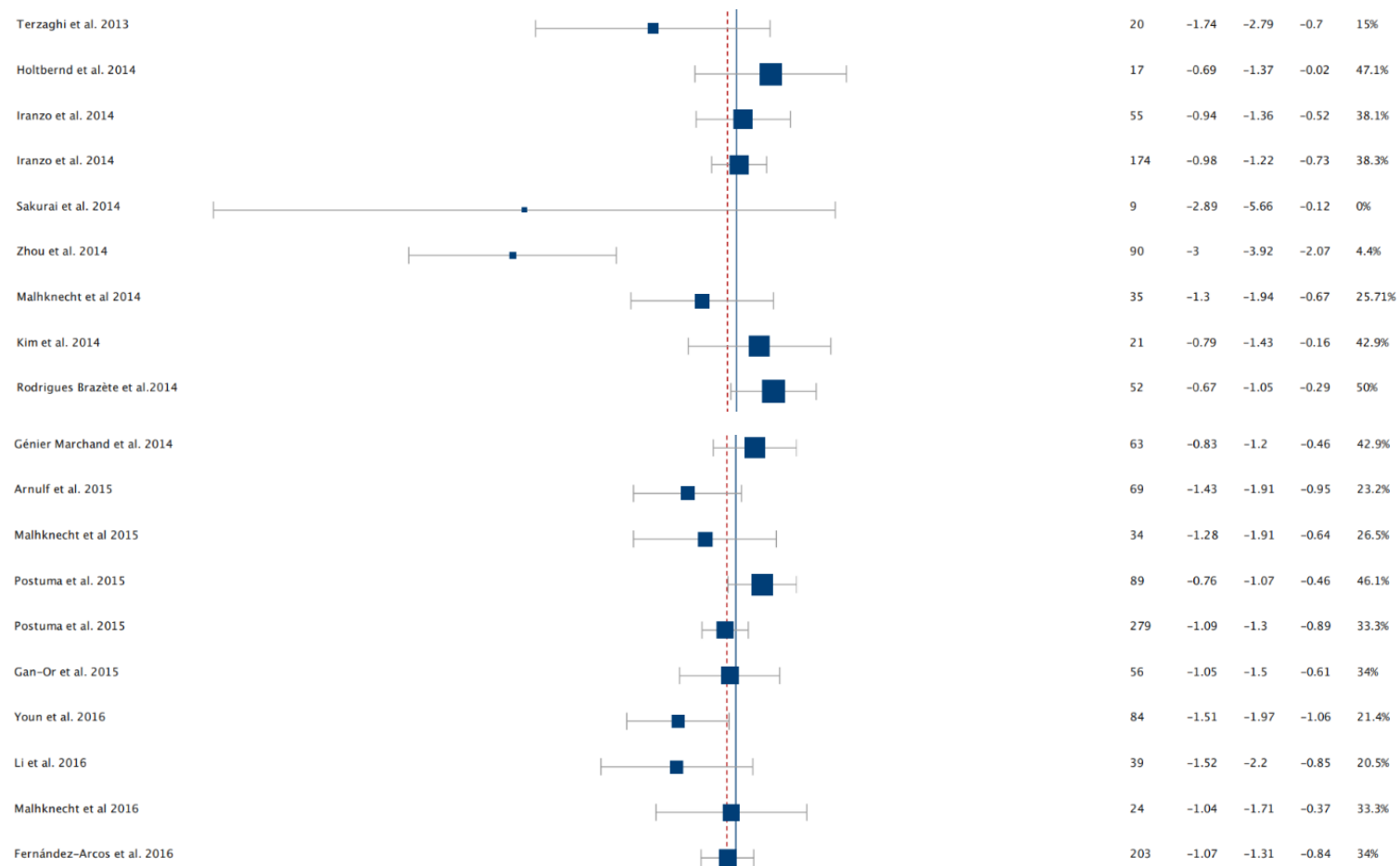
estadísticamente significativos ($p= 0,001$) para el fenómeno de conversión a enfermedad neurodegenerativa, presentando ambos estudios tasas de conversiones altas, 45,5% y 82% respectivamente. Sin embargo, también se observa significación estadística como factor de protección ante el fenómeno de conversión a enfermedades neurodegenerativas el estudio de Zhou et al. 2014 y el de Barber et al. 2017, que presentaron tasas de conversión de 4,4% y 7% respectivamente. Para poder entender e interpretar la tabla concienzudamente, debemos tener presente que los logaritmos de odd ratio que aparecen deben ser analizados una vez calculados sus exponenciales, pues ese valor nos dará cuánta probabilidad existe de padecer una conversión a enfermedad neurodegenerativa desde que es diagnosticado de Trastorno de Conducta de Sueño REM. En el caso de nuestro estudio, Aguilera et al., se obtuvo un log OR de -0.34, que calculando su exponencial, sería $1 / 0.34 = 2.9$. Por lo tanto, obtenemos que los pacientes integrados en nuestro estudio tenían 2.9 veces más la probabilidad de desarrollar el evento neurodegenerativo. Según la literatura consultada, es el caso de Iranzo et al. 2013 quien obtuvo mayor probabilidad de desarrollar un proceso neurodegenerativo, exactamente $1 / 0.19 = 5.2$ veces más de probabilidad.

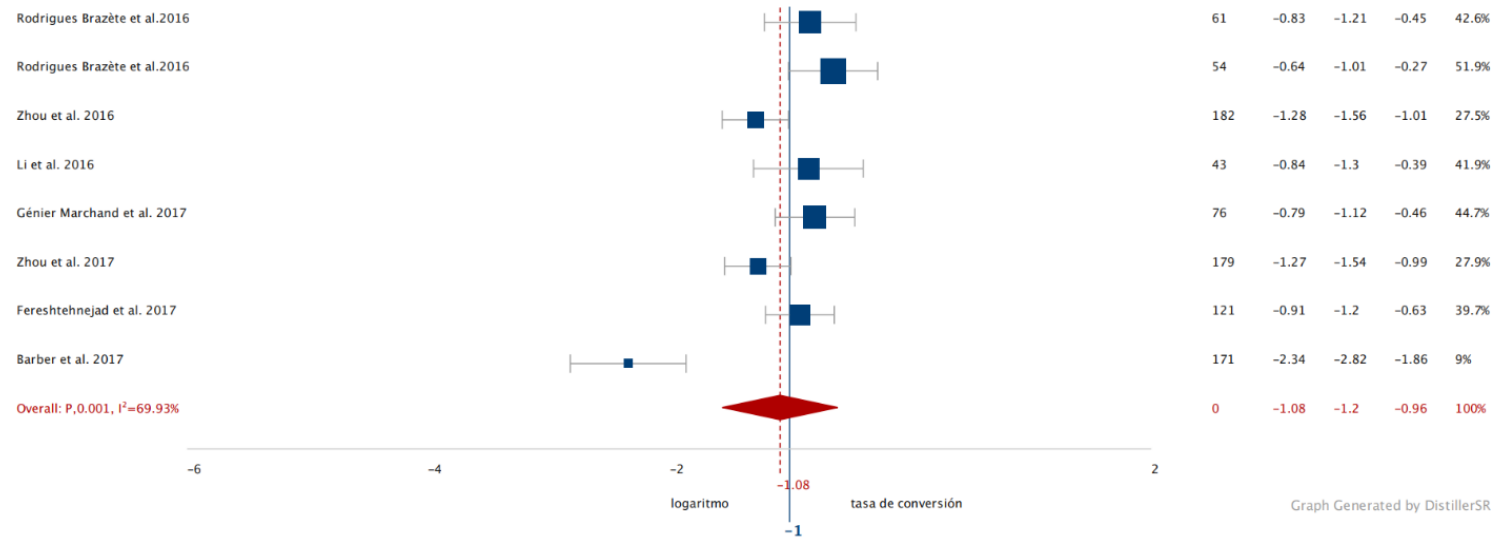
Según la OMS, España ocupa el 7º puesto en el ranking de mejores sistemas de salud pública actualmente y, llegados a este punto, cabe preguntarse qué hace que haya más o menos probabilidad de enfermar. Podríamos divagar en el tipo de enfermedad desarrollada, pero una vez realizado nuestro estudio, podríamos discutir si existen mejores sistemas de salud que otros, ya que, el diagnóstico de patologías del sueño, requieren la existencia de unidades del sueño y, a día de hoy es evidente que no existen en todos los hospitales. En el caso de España, las unidades de sueño sólo existen en hospitales generales de ciudades importantes. Esto se traduce en que las patologías del sueño sean infradiagnosticadas. Por tanto, en el caso objeto de estudio, que es el TCSR idiopático relacionado con procesos neurodegenerativos, estamos dando una falta de oportunidad al paciente en el tratamiento precoz en etapas preclínicas de la enfermedad, que al final determinará el tiempo (meses o años) de calidad vida que vivirá el paciente antes del devenir propio de la enfermedad neurodegenerativa.

Tabla 33: resumen gráfico del metanálisis de Galbiati et al. y los datos obtenidos en nuestro estudio.

Tasa de conversión







NOTA: Donde pone OR, se está representado el Log OR.

CONCLUSIONES

1. La única prueba diagnóstica que a día de hoy identifica de manera objetiva la presencia de un Trastorno de Conducta de Sueño REM es la polisomnografía con una sensibilidad del 90,67%.

2. El Trastorno de Conducta de Sueño REM es más prevalente en el sexo masculino y suele asociarse a una enfermedad neurodegenerativa en los pacientes mayores de 70 años.

3. Los pacientes diagnosticados de Trastorno de Conducta de Sueño REM tienen una esperanza de vida media de casi 12.8 años desde el diagnóstico polisomnográfico.

4. La mitad de los pacientes diagnosticados de TCSR idiopático desarrollarán una enfermedad neurodegenerativa en 9 años.

5. La principal enfermedad neurodegenerativa desarrollada fue la Enfermedad de Parkinson (72%), seguida del Temblor (15%), el Deterioro Cognitivo (8%) y la Demencia por Cuerpos de Lewy (5%).

6. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina favorecen el desarrollo de los Trastornos de Conducta de Sueño REM agudos o secundarios a fármacos que, tras la retirada de los mismos, hacen desaparecer la clínica de la parasomnía.

7. La alteración visual, sobre todo cromática, sirve de factor predictivo preclínico para el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa en el contexto de un Trastorno de Conducta de Sueño REM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schenck C, Bundlie S, Ettinger M, Mahowald M. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. 1986; 9(293-308).
2. Iranzo A. El trastorno de conducta del sueño REM. Rev. med.clin.condes. 2013; 24(463-472).
3. Fantini M, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. Neurology. 2005; 64(780-786).
4. Fantini M, Postuma R, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements. ELSEVIER Brain Research Bulletin. 2006; 70(386-390).
5. Hoon Kang S, Seo M. The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences. 2016; 368(374-378).
6. Kotecha A, Corrêa A, Rushworth J. Olfactory Dysfunction as a Global Biomarker for Sniffing out Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. Biosensors. 2018 Junio; 8(41).
7. Armstrong R. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. International Review of Neurobiology. 2017 Mayo.
8. Pillai J, Leverenz J. Sleep and Neurodegeneration. chest. 2017; 151(1375-1386).
9. Postuma R, Gagnon J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder: From dreams to neurodegeneration. 2012; 46(553-558).

10. Ferrer I. Medes Neurología. 2001; 16(163-170).
11. Chen M, Yu H, Huang Z, Lu J. Rapid eye movement sleep behavior disorder. Current Opinion in Neurobiology. 2013; 23(793-798).
12. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-. Acad Sci. 2010; 1184(15-54).
13. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Sleep Medicine Reviews. 2019; 43(37-46).
14. Pujol M, Pujol J, Alonso T, Fuentes A, Pallerola M, Freixenet JBF, et al. Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder in the elderly spanish community: A primary care center study with a two-stage design using video-polisomnography. Sleep Medicine. 2017 July.
15. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. Sleep Medicine Reviews. 2009 Diciembre; 13(385-401).
16. Claassen D, Josephs K, Ahlskog J, Silber M, Tippmann-Peikert M, Boeve B. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. American Academy of Neurology. 2010 Agosto; 75(494-499).
17. Iranzo A, Valdeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salameo M, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. The Lancet Neurology. 2011; 10(797-805).

18. Instituto del Sueño. Instituto del sueño. [Online].; 2019 [cited 2020 Enero 2. Available from: <https://www.iis.es/>.
19. Wikipedia. Fundación Wikimedia, Inc. [Online].; 2019 [cited 2020 Enero 2. Available from: <https://es.wikipedia.org/wiki/Sueño>.
20. Wikipedia. Fundación Wikimedia, Inc. [Online].; 2019 [cited 2020 enero 2. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Cronobiología#Ritmos_biológicos.
21. Santhi N, Thorne H, Van der Veen D. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *Journal of Pineal Research*. 2011 September; 53(1).
22. Videnovic A, Lazar A, Barker R, Overeem S. 'The clocks that time us'—circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014 November; 10(683-693).
23. Musiek E. Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: cause and effect? *Frontiers in Pharmacology*. 2015 February.
24. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience*. 2011 December; 165(2).
25. Aziz N, Anguelova G, Marinus J, Lammers G, Roos R. Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010 June; 16(5).

26. Gibson E, Wang C, Tjho S, Khattar N, Kriegsfeld L. Experimental 'jet lag' inhibits adult neurogenesis and produces long-term cognitive deficits in female hamsters. *Plos One*. 2010 December.
27. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers of Bioscience*. 2003 Mayo; 8(878-99).
28. Carter M, Adamantidis A, Ohtsu H, Deisseroth K, de Lecea L. Sleep Homeostasis Modulates Hypocretin-Mediated Sleep-to-Wake Transitions. *The Journal of Neuroscience*. 2009 September; 29(10939-10949).
29. Hara J, Beuckmann C, Nambu T, Willie J, Chermelli R, Sinton C, et al. Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron*. 2001 Mayo; 30(2).
30. Nisha Aurora R, Zak R, Maganti R, Auerbach S, Casey Kea. Best Practice of the Treatment of REM SleepBehavior Disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010; 6(1).
31. Zhou J, Liu R, Kamphorst W, Hofman M, Swaab D. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *Journal of Pineal Research*. 2003 septiembre; 35(2).
32. Wang J, Wang Z. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2006; 27(41-49).
33. Nestler E, Hyman S, Holtzman D, Malenka R. *Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica*. 3rd ed.: Mc Graw Hill; 2015.

34. Adrien J, Albani F, Baruzzi A, Berger M, Dikeos D, Drucker-Colin R, et al. Pharmacology of sleep. primera ed. Kales A, editor.: Springer-Verlag.
35. Marrosu F, Portas C, Mascia M, Casu M, Fà M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*. 1995 February; 671(2).
36. Trulsson M, Jacobs B. Raphe unit activity during REM sleep in normal cats and in pontine lesioned cats displaying REM sleep without atonia. *Brain research*. 1981 December; 226(1-2).
37. Thakkar M. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine Rev*. 2011 February; 15(65-74).
38. Aguirre-Navarrete R. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2007; 15(2-3).
39. Tassinari C, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Bounaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurological Sciences*. 2005 Diciembre; 26(225-232).
40. Ellmore T, Suescun J, Castriotta R, Schiess M. A Study of the Relationship Between Uric Acid and Substantia Nigra Brain Connectivity in Patients With REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*. 2020 Agosto; 5(815).
41. De Cock V, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007 Febrero; 130(450-6).

42. Medicine AAoS. International Classification of sleep Disorders. 3rd ed. Medicine AAoS, editor. Illinois; 2014.
43. Frauscher B, Iranzo A, Högl B, Casanova-Molla J, Salamero M, Gschliesser V, et al. Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2008 Mayo; 31(5).
44. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine , editor. Darien; 2014.
45. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea síndrome mimicking REM Sleep behavior disorder. *Sleep*. 2005; 28(203-206).
46. Iranzo A, Aparicio J. A lesson from anatomy: Focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2009; 10((1) 9-12).
47. Iranzo A, Santamaria J. Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *The American Journal of Medicine*. 1999; 107(390-392).
48. Schenck C, Mahowald M, Kim S, O'Connor K, Hurwitz T. Prominent Eye Movements During NREM Sleep and REM Sleep Behavior Disorder Associated with Fluoxetine Treatment of Depression and Obsessive-Compulsive Disorder. *Sleep*. 1992; 15(226-235).
49. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Fantini M, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *American Academy of Neurology*. 2009 Abril; 72(1296-1300).

50. Liu R, Umbach D, Tröster A, Huang X, Chen H. Non-motor symptoms and striatal dopamine transporter binding in early. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2020 Febrero; 72(23-30).
51. Doty R, Shaman P, Kimmelman C, Dann M. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The laryngoscope*. 1984 Febrero; 94(176-8).
52. Boeve B. www.thelancet.com/neurology. [Online].; 2010 [cited 2019 Julio 30. Available from: <https://www.thelancet.com/journals/laneur/home>.
53. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Annals of Neurology*. 2005; 59(178-181).
54. Howell M, Schenck C. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *Jama Neurology*. 2015 Junio; 72(6).
55. Devnani P, Fernandez R. Management of REM sleep behavior disorder: An evidence based review. *Annals of Indian Academy of neurology*. 2015 Enero-Marzo; 18.
56. Li S, Lam S, Zhang J, Yu M, CHan J, Lyu Y. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2016 Mayo; 21.
57. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*. 1992 July; 42(137).
58. Schenk C. REM SLEEP PARASOMNIAS. *Neurologic Clinics*. 1996; 14(4).

59. McCarter S, Boswell C, St Louis E. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2013 Marzo; 14(3).
60. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*. 2010 Diciembre; 19(4).
61. Boeve B, Silber M, Ferman T. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorder: results in 14 patients. *Sleep Medicine*. 2003; 4(281-4).
62. Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Factors associated with the effect of pramipexole on symptoms of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013 Febrero; 19(2).
63. Di Giacomo R, Fasano A, Quaranta D, Marca G, Bove F, Bentivoglio A. ivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012 Abril; 27(4).
64. Ringman J, Simmons J. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000 Septiembre; 55(1).
65. Maclean L, Collins C, Byrne E. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep. *International Psychogeriatrics*. 2001 Septiembre; 13(3).
66. Wikipedia. Zopiclona. [Online].; 2019 [cited 2019 12 26. Available from: www.wikipedia.org.
67. Matsui J, Sasai-Sakuma T, Ishigooka J, Nishimura K, Inoue Y. Effect of Yokukansan for the Treatment of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A

- Retrospective Analysis of Consecutive Patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019 Agosto; 15(08).
68. Bamford C. Carbamazepine in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 1993 Enero; 16(1 (33-4)).
69. Kirstie N, Anderson M, Phil D, Shneerson J. Drug Treatment of REM Sleep Behavior Disorder: the Use of Drug Therapies Other Than Clonazepam. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009 Enero ; 15(5).
70. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, Torre E, Tavella A, Guastamacchia G, et al. Sleep Medicine. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. 2004 Marzo; 5(2).
71. Chang K, Chen C. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants*. 2020 Julio; 8(9).
72. Hajjalyani M, Farzaei M, J E, SM N, Uriarte E, Sobarzo-Sánchez E. Hesperidin as a Neuroprotective Agent: A Review of Animal and Clinical Evidence. *Molecules*. 2019 Febrero; 9.
73. Attia H, Maklad Y. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. *Behavioural pharmacology*. 2018 Febrero; 29.
74. Pourhanifeh MH, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. The effect of resveratrol on neurodegenerative disorders: possible protective actions against autophagy, apoptosis, inflammation and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design*. 2019 Marzo; 25(178–2191).

75. Saini , R.K , Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance—a review. *Life Sciences*. 2018 Junio; 203(255–267).
76. Chiu HF, Venkatakrisnan K, & Wang CKT. he role of nutraceuticals as a complementary therapy against various neurodegenerative diseases: A mini-review. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2020 Abril; 10(434–439).
77. Durán-Cantolla J, Mar J, de la Torre Muñecas G, Rubio Aramendi R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado español. *Archivos de bronconeumología*. 2004 Junio; 40.
78. Habets J, Heigmans M, Herff C, Simons C, A L, Temel Y, et al. Mobile Health Daily Life Monitoring for Parkinson Disease: Development and Validation of Ecological Momentary Assessments. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Mayo; 8.
79. Velayos J, Molerés F, Irujo A, Yllanes D, Paternain B. Bases anatómicas del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2007; 30.
80. Leng Y, McEvoy C, Allen I, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2017 Octubre; 1(74).
81. Huang J, Zhang J, Shen Y, Zhang H, Cao Y, Mao C, et al. Effect of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder on Obstructive Sleep Apnea Severity and Cognition of Parkinson's Disease Patients. *CHINESE MEDICAL JOURNAL*. 2018; 131(8).

82. Kaminska M, Mery V, Kimoff R. Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018 Mayo; 14.
83. Postuma R, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain. A Journal of Neurology*. 2019; 142.
84. Bertrand J, Bedetti C, Postuma R, Monchi O, Genier Marchand D, Jubault T, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Movement disorder*. 2012; 27.
85. Goetz C, Tilley B, Shaftman S, Stebbins G, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorder: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2008 Noviembre; 15(23).
86. Zhao Y, He Y, He R, Zhou Y, Pan H, Zhou X, et al. The Discriminative Power of Different Olfactory Domains in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2020 Junio; 11(420).
87. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *Journal of the Optical Society of America*. 1943; 33(10).
88. Dušek P, Lorenzo V, Bezdicek O, Dall'antonia I, Dostálová S, Kovalská P. Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific reports*. 2019 Octubre; 9.

89. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Desjardins C, J Montplaisir J. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*. 2011 Mayo; 69(5).
90. www.ine.es. [Online]. [cited 2020 Noviembre 10. Available from: <https://www.ine.es>.
91. www.ine.es. [Online]. [cited 2020 Noviembre 12. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf.
92. García de Gurtubay I. Estudios diagnósticos en patología del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2007; 30.
93. Barone D, Henchcliffe C. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and the Link to Alpha-Synucleinopathies. *Clinical Neurophysiology*. 2019 May; 129.
94. Lee K, Baron K, Soca R, Attarian H. The Prevalence and Characteristics of REM Sleep without Atonia (RSWA) in Patients Taking Antidepressants. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Mar; 12.
95. Hoque R, Chesson A. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010 Feb; 6.
96. Rodríguez C, Jaimcharyatam N, Budur K. Rapid eye movement sleep behavior disorder: a review of the literature and update on current concepts. *Chest*. 2017 September; 152(3).

97. Wing Y, Lam J, Li S. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: Clinical outcome and gender comparison. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2009 Enero; 79(12).
98. Baig F, Kelly M, Lawton M, Ruffmann C, Rolinski M, Klein J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology*. 2019 Agosto; 13(93).
99. Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM Sleep Without Atonia Is a Diagnostic Biomarker of Pediatric Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018 Febrero; 15(14).
100. Iranzo A, Ratti P, Casanova-Molla J, Serradell M. Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2009 September; 32.
101. Sakurai H, Hanyu H, Inoue , Kanetaka , Nakamura , Miyamoto , et al. Longitudinal study of regional cerebral blood flow in elderly patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Geriatrics & Gerontology International*. 2013 April; 14(1).
102. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*. 2013 August; 14(8).
103. Ubhi K, Crews L, Masliah E. Chapter 63 - Alpha-Synuclein and Neurodegeneration. In *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 303-305.

104. Hilal-Dandan R, Brunton L. Manual de farmacología y terapéutica. segunda ed. Gilman G&, editor.: Mc Graw-Hil Intermamericana; 2015.
105. IIMEL. Instituto Internacional de la Melatonina. [Online].; 2017 [cited 2019 12 27]. Available from: www.iimel.es.
106. Iranzo A, fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo J, Valdeoriola F, et al. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. Plos One. 2014 February.