

---

## Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

### *Sleep disorders in Parkinson's disease and other movement disorders*

---

P. Clavero, M.C. Rodríguez-Oroz

---

#### RESUMEN

La práctica totalidad de los procesos neurodegenerativos cuyos principales síntomas son motores y que se incluyen bajo el epígrafe de trastornos del movimiento, presentan una alta incidencia de alteraciones del sueño en algún momento de su evolución. La degeneración de estructuras responsables del mantenimiento de los ciclos sueño-vigilia y de la arquitectura del sueño puede ser la base de los mismos. Otros factores como los fármacos empleados en el tratamiento de los problemas motores, las limitaciones del movimiento etc., agravan el problema. Aunque en el momento actual no disponemos de fármacos que puedan reponer los defectos derivados de la degeneración de las estructuras claves del sueño, el análisis individual de los factores que concurren en cada paciente puede ayudar a mejorar estos problemas. En este capítulo se describen los principales trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades degenerativas como las atrofas multisistema o la parálisis supranuclear progresiva.

**Palabras clave.** Enfermedad de Parkinson. Síndrome de piernas inquietas. Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. Trastorno de conducta del sueño REM.

#### ABSTRACT

Neurodegenerative processes with movement disorders is predominant features show a high incidence of sleep alterations at some point in their evolution. The degeneration of structures responsible for maintaining the sleep-wakefulness cycles and the architecture of sleep could be at their root. Other factors like the drugs employed in the treatment of motor problems, the limitations to movement, etc., aggravate the problem. Although, at present, there is no medical therapy able to restore the defects derived from the degeneration of the key structures of sleep, an individual analysis of the coadjuvant factors in each patient could help to improve these problems. In this article we describe the main sleep disorders in Parkinson's disease and other degenerative diseases such as multi-system atrophies or progressive supranuclear paralysis.

**Key words.** Parkinson's disease. Restless legs syndrome. Periodic leg movements during sleep. Behaviour disorder of REM sleep.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 1): 143-153.

---

Departamento de Neurología, Clínica Universitaria de Navarra. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

María Cruz Rodríguez-Oroz  
Departamento de Neurología  
Clínica Universitaria de Navarra  
CIMA  
Avda. Pío XII,  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 255400  
Fax 948 256900  
e-mail: mcoroz@unav.es

## INTRODUCCIÓN

Tanto los trastornos del sueño como las alteraciones del movimiento son entidades con una alta prevalencia en la población<sup>1</sup>. Además, algunas enfermedades neurodegenerativas cuyas principales manifestaciones clínicas son de tipo motor, presentan con alta frecuencia trastornos del sueño asociados siendo probable que ambos síntomas compartan mecanismos fisiopatológicos comunes. Por otra parte, algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos motores producen efectos secundarios sobre la cantidad y calidad del sueño, de modo que en su conjunto, la prevalencia de las alteraciones del sueño es alta entre los pacientes con trastornos del movimiento. Así pues, las anomalías motoras y del sueño no son una mera suma de patologías sino procesos íntimamente relacionados. En este artículo se revisarán las principales alteraciones del sueño asociadas con las enfermedades motoras más prevalentes.

## ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

Han pasado ya muchos años desde que James Parkinson<sup>2</sup> describiera la enfermedad que ahora lleva su nombre como un trastorno caracterizado por “temblor involuntario, con disminución de la fuerza muscular, con una tendencia a la anteflexión de tronco, pasando de un paso lento a correr...” expresando así claramente el carácter eminentemente motor de esta entidad. Ya en esta obra se comenta que “el sueño se vuelve muy alterado. Hay movimiento tembloroso de las extremidades durante el sueño, que aumenta hasta que despierta al paciente, frecuentemente con mucha agitación y alarma”. Sin embargo, no es hasta las últimas décadas en que se han conocido y tratado mejor los trastornos puramente motores, cuando cobran más fuerza las alteraciones no motoras, entre las que las más destacadas son las alteraciones cognitivas y las del sueño.

La prevalencia de trastornos del sueño en la EP se estima entre un 42 y 98%, aumentando la incidencia en los estadios avanzados de la enfermedad.

**Fisiopatología de los trastornos del sueño.** La fisiopatología de estas alteraciones es compleja ya que existen diversos factores que condicionan su aparición. Estos pueden agruparse fundamentalmente en primarios o debidos a la degeneración de estructuras cerebrales implicadas en la fisiología del sueño, y secundarios como consecuencia de los tratamientos recibidos, problemas motores asociados a la enfermedad, etc.

**Factores primarios.** En el sistema nervioso central no existe una única estructura que controle el sueño, sino que son varios los sistemas o centros con diversos neurotransmisores y neuromoduladores los que determinan el estado de vigilia y las distintas fases del sueño. Entre ellas, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el que regula la periodicidad del ciclo sueño-vigilia. El mantenimiento de la vigilia se debe fundamentalmente a la actividad tónica de las neuronas distribuidas a lo largo de la formación reticular activadora ascendente (FRAA) que proyectan al tálamo, hipotálamo y prosencéfalo basal. Otros núcleos se localizan en el tronco del encéfalo como el locus coeruleus-LC- (noradrenérgico), el tegmento pedúnculo pontino-PPT- y laterodorsal-LDT- (colinérgicos), el núcleo dorsal del rafe-DR- (serotoninérgico) y la sustancia negra compacta (SNc) y el área tegmental ventral (ATV) (dopaminérgicos). También participan las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Todas estas regiones proyectan difusamente a las áreas corticales y subcorticales manteniendo la estructura del sueño y la vigilia. La EP se caracteriza por la pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas de la SNc con proyección al estriado, responsable de los signos motores clásicos (temblor, acinesia y rigidez). Con menor intensidad se produce también una pérdida dopaminérgica en el ATV y en el sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical. Numerosos estudios experimentales han mostrado una participación de la dopamina en el mantenimiento de la vigilia. Recientemente se ha demostrado que la manipulación dopaminérgica en ratones induce cambios en las fases de sueño con un predominio de

sueño REM en estados hiperdopaminérgicos y de sueño lento en los hipodopaminérgicos<sup>3</sup>. Clásicamente se ha considerado que las neuronas dopaminérgicas (DA) de los sistemas mesocorticolímbico y mesoestriatal participaban en el control del nivel de alerta. Sin embargo, estudios en la rata muestran que son la neuronas DA de la sustancia gris periacueductal ventral las que se activan durante la vigilia y que la destrucción de las mismas provoca somnolencia diurna<sup>4</sup>. En el primate las neuronas DA localizadas en esta área proyectan profusamente al tálamo y esta innervación se pierde tras intoxicación con MPTP en el modelo de mono parkinsoniano<sup>5</sup>, indicando que en la EP pudiera existir una lesión de esta vía con implicaciones en el sueño<sup>6</sup>.

A la degeneración del sistema dopaminérgico hay que añadir que el proceso degenerativo en la EP involucra a otros núcleos troncoencefálicos directamente implicados en el sueño y la vigilia como el LC, PPT y DR. Por tanto, parece existir un sustrato patológico en relación con el proceso neurodegenerativo que solo o en asociación con otros factores, predispone al padecimiento de diversos trastornos del sueño.

**Factores secundarios.** La repercusión nocturna de los problemas motores característicos de la EP, la afectación psicológica con depresión como principal manifestación y las alteraciones inducidas por los fármacos son los factores más relevantes.

## Principales trastornos del sueño

### Insomnio

Es el trastorno del sueño más frecuente en la EP. Puede clasificarse en insomnio de conciliación, mantenimiento o despertar precoz. La forma más prevalente es el insomnio de mantenimiento si bien es frecuente el padecimiento de formas mixtas en las que se combinan varios tipos de insomnio. Las características del sueño en la EP se recogen en la tabla 1, entre las que destaca un aumento de la latencia al sueño durante la noche, despertares frecuentes, aumento del tiempo de vigilia y de sueño superficial, disminución del sueño profundo y REM y despertares precoces.

**Tabla 1.** Alteraciones típicas de la polisomnografía (PSG) en la EP<sup>13</sup>.

Aumento de la latencia de sueño
Fragmentación por múltiples despertares
Reducción del tiempo total de sueño
Aumento del tiempo de sueño superficial (fases I y II)
Reducción del porcentaje de tiempo de sueño lento (fases III y IV) y REM
Baja eficacia de sueño

### Causas

Además de los factores primarios ya mencionados, el insomnio en estos pacientes está muy condicionado por factores secundarios como las alteraciones motoras durante la noche, de mayor importancia cuanto más avanzada es la enfermedad, y la toma de fármacos entre otras. Las principales causas de insomnio en la EP se recogen en la tabla 2.

Entre los problemas motores característicos de la EP, la acinesia nocturna y la distonía "off" pueden considerarse los más relevantes. Hay que tener en cuenta que durante el sueño se producen cambios posturales cada 20 minutos aproximadamente. La acinesia del paciente con EP conduce a una reducción de los movimientos en la cama que condiciona que los despertares sean más frecuentes y prolongados dando lugar a un sueño fragmentado. Los despertares se producen fundamentalmente durante las fases de sueño superficial (fases I y II del sueño no REM).

La presencia de distonía "off," que en ocasiones resulta dolorosa y despierta al paciente es frecuente ya que el paciente pasa muchas horas sin ingesta de medicación durante la noche. Típicamente aparece a primera hora de la mañana dando lugar a despertar precoz y obliga a adelantar la primera toma de medicación. Puede ocurrir también durante la noche necesitando una dosis extra de levodopa para su alivio. A veces el dolor se presenta como un signo independiente del fenómeno motor, pudiendo también ser causa de dificultad para el mantenimiento del sueño. En ocasiones la rigidez parkinsoniana que

**Tabla 2.** Causas de insomnio en la EP.

---

<b>Primarias:</b>
Derivadas de la afectación de estructuras implicadas en el control del sueño
<b>Secundarias:</b>
Problemas motores
-Acinesia nocturna
-Distonía "off"
-Temblor y rigidez
Fármacos dopaminérgicos
-Selegilina, amantadina, agonistas DA, levodopa
Movimientos periódicos de las piernas
Síndrome de piernas inquietas
Trastorno de conducta del sueño REM
Otros: trastorno ansioso depresivo, nicturia, SAOS

---

con frecuencia provoca dolor cervical o lumbar y sensación de tensión o dolor en las extremidades puede ser importante. Durante el sueño desaparece el temblor clínicamente perceptible. Este signo puede constituir un problema en la conciliación del sueño, tanto al inicio de la noche como tras despertares nocturnos.

El efecto de los fármacos antiparkinsonianos merece una mención especial ya que pueden actuar primaria o secundariamente sobre el sueño. Drogas como por ejemplo la selegilina, la amantadina y los agonistas dopaminérgicos pueden inducir alteraciones primarias del sueño como aumento de la latencia y fragmentación. Secundariamente pueden dar lugar a movimientos anormales como son las disquinesias, acatisia nocturna y mioclonías o a parasomnias con pesadillas y alucinaciones durante la noche que pueden tener una gran repercusión en el descanso nocturno.

Otros movimientos anormales durante el sueño, además de los inducidos por los fármacos antiparkinsonianos arriba indicados, son: movimientos periódicos de las piernas (MPP), síndrome de piernas inquietas (SPI) o trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) que se relacionan con una peor calidad del sueño, mayor fragmentación y de forma global un peor descanso nocturno. Estos trastornos se detallan más adelante.

Otros factores que pueden despertar al paciente y deben ser tenidos en cuenta son: la nicturia, que es más frecuente en pacientes con EP que en la población general, los calambres en las piernas y el síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS). Un factor a tener en cuenta es la depresión por la alta comorbilidad existente con la EP y que a su vez es una de las causas más importantes de insomnio en la población general. Por lo tanto, la valoración del estado anímico ya de por sí fundamental en el paciente con EP también cobra importancia desde el punto de vista de la repercusión que tiene sobre el sueño.

### **Tratamiento**

De lo expuesto se desprende que es necesario analizar en detalle el tipo de insomnio que cada paciente presenta y los factores relacionados con el mismo para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada. Además de la anamnesis detallada, la realización de un estudio polisomnográfico es de gran ayuda.

Una norma general es favorecer una buena higiene del sueño semejante a la del insomnio idiopático. En este grupo de pacientes con limitaciones físicas para el movimiento, debe recomendarse la realización de ejercicio físico durante el día.

En pacientes con enfermedad avanzada en los que predomina el cuadro parkinso-

niano por la noche, deberán emplearse agentes dopaminérgicos de semivida prolongada como algunos agonistas dopaminérgicos o formulaciones retardadas de levodopa.

En cualquier caso deben suprimirse los fármacos con acción estimulante como la selegilina y las altas dosis nocturnas de fármacos dopaminérgicos siempre que la situación motora del paciente lo permita. Si existen trastornos motores nocturnos o parasomnias inducidas por la medicación es precisa la reducción de la dosis nocturna (ver más adelante). En general, los efectos secundarios de los fármacos dopaminérgicos deben guardar un equilibrio con el beneficio motor que producen durante la noche y que dependerá de la susceptibilidad y del grado de afectación motora de cada paciente.

Si el paciente requiere tratamiento anti-depresivo deberán emplearse fármacos con acción sedante como la imipramina, amitriptilina, trazodona o mirtazapina.

Si existen otros factores implicados como SAOS, TCREM se implementará el tratamiento específico que se detallará mas adelante.

En caso de no responder a los tratamientos previos pueden emplearse hipnóticos a ser posible a dosis bajas y durante el menor tiempo posible.

## Hipersomnia

La hipersomnia diurna es un síntoma hasta hace poco tiempo considerado poco frecuente. Sin embargo en los últimos años, y en especial desde la descripción de ataques de sueño en pacientes con EP, ha cobrado más importancia.

La prevalencia de la somnolencia diurna en pacientes con EP es de un 15-80% frente al 1% de la población general.

Clínicamente la escala de Epworth<sup>7</sup> (Tabla 3) constituye la herramienta más estandarizada para la valoración de la somnolencia en la EP. Electrofisiológicamente la facilidad de un sujeto para quedarse dormido se mide mediante el test de latencias múltiples.

Debe hacerse una distinción entre la hipersomnia diurna continua o tendencia a quedarse dormido en diversas situaciones a lo largo del día y los ataques de sueño o episodios de somnolencia incontrolable, con un paso rápido de la vigilia al sueño.

## Ataques de sueño

Consisten en episodios de somnolencia irresistible que ocurren sin aviso o con un pródromo que es suficientemente corto o intenso que impide al paciente tomar las medidas protectoras adecuadas. Ocurren en el 1,7-22,6% de los pacientes con EP tratados. Parece ser que se trata de un efecto secundario de los fármacos dopaminérgicos.

**Tabla 3.** Escala de Somnolencia de Epworth<sup>7</sup>.

Situación	Puntuación
Sentado leyendo	(0-4)
Mirando la televisión	(0-4)
Sentado quieto en un lugar público (teatro, cine, sala de espera)	(0-4)
Viajando como pasajero (coche, tren, autobús...)	(0-4)
Sentado y hablando con otra persona	(0-4)
Después de una comida sin alcohol	(0-4)
Parado por el tráfico cuando se conduce un automóvil	(0-4)
Cuando se sienta a descansar por la tarde	(0-4)

0: Nunca me quedo dormido, 1: Raramente me quedo dormido, 2: Algunas veces me quedo dormido, 3: Siempre me quedo dormido. Resultados: 0 y 6: dentro de los límites considerados normales. 7 y 13: somnolencia diurna ligera. 14 y 19: somnolencia diurna moderada. 20 y 24: somnolencia diurna grave.

cos. Inicialmente fueron descritos únicamente con pramipexol y ropirinol<sup>8</sup>, pero posteriormente se han asociado con todos los fármacos dopaminérgicos incluida la levodopa, sobretodo con las formulaciones de liberación retardada. Estos episodios, aunque menos frecuentes, son más invalidantes que la hipersomnía continua dado que no son previsibles y pueden ocasionar accidentes o deteriorar de forma importante la actividad social del paciente. Existe cierta polémica<sup>9</sup> sobre si estos episodios son meros efectos secundarios de los fármacos o si se trata de una expresión de la hipersomnía. En este supuesto, los ataques de sueño serían la consecuencia de la combinación entre el insomnio nocturno, la hipersomnía diurna y el efecto sedante de los fármacos dopaminérgicos.

### **Hipersomnía diurna**

Es una sensación de sueño constante con empeoramientos puntuales a lo largo del día y perceptible por parte del paciente lo que le ayuda a tomar medidas y evitar dormirse. Su frecuencia aumenta con la gravedad de la enfermedad. Un estudio prospectivo<sup>10</sup> en 233 pacientes con EP ha demostrado que su frecuencia es de un 5% en el momento del diagnóstico, un 22% a los 4 años y un 40% a los 8 años de seguimiento. Junto con la edad elevada y el sexo masculino, los factores más intensamente asociados fueron el estadio evolutivo de la enfermedad y el uso de agonistas dopaminérgicos que multiplica por 2,6 el riesgo de presentar este síntoma.

### **Causas**

Como todos los trastornos del sueño en la EP, existe un componente primario, determinado por el proceso neurodegenerativo, y factores secundarios. La evidencia de una alteración primaria viene apoyada por estudios funcionales que demuestran que la hipersomnía diurna se asocia con hipoperfusión en cortezas de asociación parietales y temporales izquierdas, probablemente como consecuencia de una disminución de la activación desde estructuras troncoencefálicas<sup>11</sup>. Como factores secundarios se incluyen todos los que producen insomnio y que condicionan un deficiente descanso

nocturno entre los que el SAOS debe ser siempre descartado, así como los fármacos antiparkinsonianos, sobre todo los agonistas dopaminérgicos, y otros fármacos frecuentes en este tipo de pacientes como los antidepresivos con acción sedante, benzodiazepinas, antihistamínicos, algunos antihipertensivos y anticolinérgicos.

### **Tratamiento**

La evaluación de los factores que en cada paciente puedan concurrir debe ser individualizada, con especial atención a la existencia de SAOS durante la noche. Si se constata la presencia de SAOS, el tratamiento con un aparato de presión de aire positiva continua durante el sueño (CPAP) mejora sustancialmente el problema. Si la hipersomnía coexiste con insomnio, el primer objetivo es analizar y tratar el insomnio según las pautas dadas en el apartado previo. Debe evaluarse cuidadosamente los fármacos que el paciente recibe y evitar aquellos con acción sedante descritos en el apartado previo.

Si las medidas previas no son eficaces, el tratamiento con modafinilo, (200-400 mg/día) puede resultar de utilidad, si bien su eficacia en general es modesta<sup>12</sup>. En cualquier caso, mientras la somnolencia diurna no sea adecuadamente controlada, el paciente debe evitar la realización de actividades de las que se puedan derivar riesgos en caso de quedarse dormido como puede ser la conducción de vehículos.

### **Parasomnias**

Son alteraciones de la conducta durante el sueño las producidas como efecto secundario de los fármacos antiparkinsonianos y el TCSR las dos entidades principales entre las que debe establecerse el diagnóstico diferencial en los pacientes con EP.

### **Trastorno de la conducta del sueño REM**

Consiste en conductas motoras vigorosas o violentas, llegando a veces a la autolesión o agresión al compañero de cama, asociadas a pesadillas o sueños vívidos que ocurren durante el sueño REM, perdiéndose la atonía que caracteriza este periodo. Los criterios para su

diagnóstico se recogen en la tabla 4<sup>13</sup>. A pesar de la intensa actividad motora desplegada durante la noche, pocos se quejan de interrupción del sueño o fatiga diurna.

Un tercio de los pacientes con EP la presentan este trastorno a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>14</sup>, siendo más frecuente en hombres. Antes de desarrollar el TCSR, hasta el 25% tiene un período prodrómico, a menudo de varios años, con conductas motoras menos notorias, que pueden incluir somniloquios o pequeños movimientos de extremidades.

La fisiopatología<sup>15</sup> del cuadro parece residir en la degeneración de estructuras troncoencefálicas implicadas en el control del sueño, en concreto el núcleo pedunculopontino, locus coeruleus y subcoeruleus. Patología estructural troncoencefálica con afectación de estos núcleos puede desencadenar este trastorno, por lo que siempre debe excluirse. Otras causas que pueden motivar la aparición aguda de este cuadro son la toma de algunos fármacos como el bisoprolol y algunos antidepresivos.

El tratamiento es farmacológico siendo el fármaco de elección el clonazepam (de 0,25 a 2 mg, excepcionalmente hasta 4 mg, media hora antes de acostarse), lo que consigue controlar el cuadro en la gran mayoría de los casos. Otras benzodiazepinas no parecen tener el mismo efecto. La

suspensión del clonazepam suele producir una inmediata recaída. Como tratamientos alternativos, en casos de falta de respuesta o intolerancia al clonazepam, pueden usarse la desipramina o imipramina, donepezilo, melatonina, carbamacepina, clonidina, carbidopa/levodopa o gabapentina. Es conveniente que el paciente retire los objetos con los que pueda golpearse o incluso en algunos casos la colocación de protecciones acolchadas.

### ***Parasomnias secundarias a fármacos antiparkinsonianos***

Clínicamente son trastornos de conducta indistinguibles de los del TCSR pero ocurren en las fases no REM del sueño como efecto secundario de los fármacos antiparkinsonianos. El tratamiento consiste en suspender en primer lugar los de acción anticolinérgica y otros como la selegilina y amantadina, en segundo lugar reducir la dosis nocturna de fármacos dopaminérgicos, en la medida que los signos parkinsonianos durante la noche lo permitan. En caso de que esto no sea suficiente pueden usarse neurolépticos atípicos al acostarse. De entre ellos los más utilizados actualmente son la quetiapina y la ziprasidona ya que aunque la clozapina es algo superior según algunos estudios, el riesgo de leucopenia y la obligatoriedad de monitorización del hemograma lo hace poco práctico.

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos del trastorno de conducta del sueño REM<sup>13</sup>.

Presencia de sueño REM sin atonía: el electromiograma de superficie muestra elevación mantenida o intermitente del tono muscular a nivel mentoniano o actividad fásica a nivel submentoniano o en extremidades.
Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones durante el sueño o comportamiento alterado (por historia)</li> <li>- Comportamiento anormal durante el sueño REM documentado en polisomnografía</li> <li>- Sensación de falta de aire al despertar</li> </ul>
Ausencia de actividad epileptiforme en el EEG durante el sueño REM
La alteración del sueño no puede ser explicada de forma más adecuada por otras enfermedades médicas, neurológicas, psiquiátricas o por uso de fármacos

## Movimientos periódicos de las piernas

Son movimientos involuntarios bruscos de las piernas (extensión del pie con o sin flexión de la pierna) que ocurren durante el sueño, a veces durante toda la noche. En el estudio polisomnográfico se consideran movimientos periódicos la aparición de secuencias de al menos cuatro contracciones musculares de 0,5 a 5 segundos de duración, con un intervalo entre cada sacudida de 5 a 90 segundos. Son más frecuentes durante las etapas I y II de sueño no-REM, disminuyendo durante el sueño lento y REM. Los movimientos pueden ser seguidos de un microdespertar o despertar completo y ocasionalmente por movimientos o sacudidas musculares generalizadas. Pueden presentarse sin repercusión sobre la calidad del sueño.

La fisiopatología de los MPP no está bien establecida. Se postula que sean el resultado de una alteración de los impulsos inhibitorios generados por el troncoencéfalo y dirigidos a la médula espinal durante el sueño. El empeoramiento de los MPP con antidepresivos tricíclicos y la reducción de la sintomatología con bloqueantes alfa adrenérgicos avalan la presencia de una hiperactividad adrenérgica o noradrenérgica en su génesis.

El tratamiento es farmacológico pudiendo usarse tres aproximaciones: Fármacos dopaminérgicos, levodopa (50-100 mg) o agonistas dopaminérgicos a dosis bajas; Clonazepam (0,5-2 mg antes de acostarse) que reduce los despertares pero no siempre disminuye el número de los movimientos y opiáceos a dosis nocturnas bajas como metadona (5-20 mg), propoxifeno (130-260mg) o codeína (30-120 mg).

## Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) se trata de un trastorno caracterizado por la presencia de parestias y disestesias en las extremidades, fundamentalmente en las piernas, y un impulso incontrolable de moverse en un intento de aliviar estas sensaciones. Los síntomas típicamente aparecen al acostarse, mientras el paciente está despierto, por lo que se produce una dificultad para conciliar el

sueño. El diagnóstico se basa en la presencia de los criterios fundamentales: 1. Deseo imperioso de mover las extremidades; 2. Los síntomas empeoran o sólo están presentes durante el reposo y se alivian parcialmente o temporalmente con la actividad; 3. Inquietud motriz y 4. Empeoramiento nocturno de los síntomas.

En torno al 80% de los casos, el SPI coexiste con MPP durante el sueño. Se diferencia de los MPP en que éstos son movimientos involuntarios y estereotipados que se producen durante el sueño.

Parece que existe una mayor incidencia de SPI en los pacientes con EP que en la población general si bien este dato debe tomarse con precaución.

La fisiopatología de este síndrome no es del todo conocida. Puede ser secundaria a trastornos metabólicos como ferropenia o insuficiencia renal crónica, fármacos como neurolepticos, fenitoína y algunos antihistamínicos, polineuropatías o bien idiopática sin que se conozcan las causas. La observación de que los fármacos dopaminérgicos son útiles en su tratamiento ha dado lugar a múltiples trabajos que intentan explicar esta relación<sup>16,17</sup> sin que en el momento actual existan datos concluyentes sobre la misma. En este contexto resulta interesante la asociación con la anemia ferropénica, ya que el hierro es un cofactor en la síntesis de la dopamina (cofactor en el paso de tirosina a levodopa mediado por la tirosina hidroxilasa, que es la enzima limitante en la síntesis de dopamina).

El tratamiento<sup>18</sup> depende de si el trastorno es secundario, en cuyo caso debe corregirse el factor causal, o primario. En este último caso el tratamiento es meramente sintomático. Los fármacos de elección son los dopaminérgicos. Las dosis nocturnas de estos fármacos que se utilizan en la EP son considerablemente más altas que las que se utilizan de forma habitual en el SPI aislado, por lo que la prevalencia del SPI puede estar enmascarado por este hecho. En cualquier caso, si el paciente con EP presenta SPI, pueden realizarse ajustes en la dosis nocturna. Puede resultar también de utilidad el clonazepam.

## EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Desde los años 90 ha resurgido la cirugía como una de las opciones terapéuticas en la EP<sup>19</sup>, fundamentalmente en los estadios medios y avanzados, cuando el paciente no obtiene un control óptimo de sus síntomas motores mediante los tratamientos farmacológicos habituales.

Existen algunos estudios del efecto de la estimulación cerebral profunda (ECP) sobre los trastornos del sueño en pacientes con EP que demuestran<sup>20</sup> una mayor duración total del sueño y menor número de despertares. Este efecto beneficioso sobre el sueño puede deberse fundamentalmente a dos factores. Uno de ellos es la reducción de los fármacos dopaminérgicos que tomaba previamente el paciente pudiendo resultar en una mejora de la arquitectura del sueño. El otro es la gran mejoría motora durante la noche en todos los signos cardinales de la enfermedad y en la distonía matutina que reduce la fragmentación del sueño y el despertar precoz<sup>19</sup>. En este sentido, un estudio prospectivo a lo largo de dos años<sup>21</sup> en 89 pacientes concluye que la ECP mejora el tiempo total de sueño y las quejas sobre problemas de sueño del paciente. Sin embargo, no se observan diferencias en cuanto a la presencia e intensidad de hipersomnia diurna lo cual, aunque muy preliminarmente, indica que este problema tiene una fisiopatología propia independiente de la falta de sueño nocturno reparador.

Sin embargo, existe muy poca bibliografía que explore qué ocurre con otros trastornos más complejos y no directamente relacionados con la situación motora, como pueden ser los trastornos de conducta del sueño REM, el SPI, los MPP o las alucinaciones nocturnas. Únicamente algún estudio ha mostrado un leve beneficio en los MPP.

## DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es de una entidad clínica en la que coexisten demencia, parkinsonismo con un grado variable de respuesta al tratamiento dopaminérgico y alucinaciones,

(habitualmente visuales). Anatomopatológicamente y clínicamente es indistinguible de la EP avanzada con demencia. Las alteraciones del sueño por tanto son comunes a las ya descritas para esta enfermedad. Algunos estudios muestran una mayor frecuencia de alteraciones del comportamiento del sueño REM<sup>22</sup>.

## ATROFIA MULTISISTEMA

La atrofia multisistema (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa que engloba diversas combinaciones de parkinsonismo, disautonomía, disfunción cerebelosa y signos piramidales. Las alteraciones del sueño<sup>23</sup> son muy frecuentes en esta patología, siendo el insomnio con fragmentación del sueño y despertar precoz, el TCSR y las alteraciones respiratorias los problemas más comunes. En conjunto, la eficacia del sueño está disminuida en al menos el 40-60% de los pacientes.

Los problemas respiratorios en los pacientes con AMS consisten fundamentalmente en apnea obstructiva y estridor laríngeo. El estridor laríngeo es un sonido agudo inspiratorio muy característico, que está producido por una obstrucción parcial de la vía aérea superior a nivel de la glotis, secundario a distonía de las cuerdas vocales o a parálisis en la apertura de las mismas. Se asocia con una mayor incidencia de muerte súbita. El diagnóstico diferencial se establece con el SAOS ya que a veces puede confundirse con ronquidos. El tratamiento de primera línea es el uso de CPAP durante la noche. En casos graves puede ser necesaria la realización de traqueostomía.

El trastorno de conducta del sueño REM es más frecuentes que en la EP. Este trastorno del sueño se asocia con frecuencia a enfermedades en las que desde el punto de vista anatomopatológico existen inclusiones intracelulares en las que la alfa-sinucleína es un componente esencial y que reciben el nombre genérico de alfa-sinucleinopatías. La EP, DCL y la AMS pertenecen a este grupo de enfermedades. Así, algunos estudios que se han centrado en el seguimiento de pacientes con TCSR encuentran de forma prospectiva una alta incidencia de sujetos que desarrollan alfa-

sinucleinopatías y especialmente AMS<sup>24</sup>. Como ya se ha mencionado para la EP, parece que el sustrato de esta alteración podría estar en relación con la degeneración de núcleos troncoencefálicos que resultan clave en el control de las fases del sueño y en especial en el sueño REM. El tratamiento de elección, al igual en la EP, es el clonazepam.

## OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

**Parálisis supranuclear progresiva (PSP).** En una enfermedad degenerativa que afecta fundamentalmente a la corteza cerebral, los ganglios basales y los núcleos colinérgicos pontomesencefálicos. Clínicamente cursa con alteraciones cognitivas y de conducta, síndrome parkinsoniano y alteración del equilibrio y la marcha con escasa respuesta al tratamiento dopaminérgico, signos pseudobulbares con afectación característica de los movimientos oculares y trastornos del sueño. El insomnio con fragmentación y desorganización de las fases y reducción del sueño REM<sup>22</sup> es el trastorno más importante. También son frecuentes las alteraciones respiratorias.

La fisiopatología de las alteraciones del sueño no es bien conocida pero se invocan la degeneración de las estructuras troncoencefálicas como núcleo pedunculopontino (colinérgico) y la depleción dopaminérgica como principales elementos.

**Enfermedad de Huntington**<sup>25</sup> Es una enfermedad que cursa con una degeneración masiva de los ganglios basales, fundamentalmente del caudado y de la corteza cerebral. Clínicamente se caracteriza por la aparición de movimientos involuntarios de tipo coreico, deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas. Las alteraciones del sueño no son tan frecuentes en esta enfermedad, si bien se ha descrito una reducción de la eficacia de sueño, (aumento en la latencia y mayor número de despertares) que en general ocurren en los estadios medios o avanzados de la enfermedad.

**Degeneración corticobasal gangliónica.** Afecta fundamentalmente a los ganglios basales y la corteza y frontoparietal. Cursa con parkinsonismo y otras disfunciones

motoras como distonía, mioclonias, y deterioro cognitivo y de conducta. El sueño en esta entidad no está bien estudiado pero se han descrito TCSR y MPP<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson. Ed. Santamaría J, Iranzo A, Tolosa E. Grupo Ars XXI de comunicación SL. Barcelona, 2006.
2. PARKINSON J. Essay on the Shaking Palsy. 1817.
3. DZIRASA K, RIBEIRO S, COSTA R, SANTOS LM, LIN SC, GROSMARK A et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci* 2006; 26: 10577-10589.
4. LU J, JHOU TC, SAPER CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 2006; 26: 193-202.
5. FREEMAN A, CILIAJ B, BAKAY R, DALEY J, MILLER RD, KEATING G et al. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann Neurol* 2001;50: 321-329.
6. SÁNCHEZ-GONZÁLEZ MA, GARCÍA-CABEZAS MA, RICO B, CAVADA C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci* 2005; 25: 6076-6083.
7. JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
8. FRUCHT S, ROGERS JD, GREENE PE, GORDON MF, FAHN S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908-1910.
9. OLANOW CW, SCHAPIRA AH, ROTH T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 212-215.
10. GJERSTAD MD, ALVES G, WENTZEL-LARSEN T, AARSLAND D, LARSEN JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67: 853-858.
11. MATSUI H, NISHINAKA K, ODA M, HARA N, KOMATSU K, KUBORI T, UDAKA F. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: a SPECT study. *Sleep* 2006; 29: 917-920.
12. ONDO WG, FAYLE R, ATASSI F, JANKOVIC J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1636-1639.
13. The international classification of sleep disorders. Edit: The American Academy of

- Sleep Medicine: Winkelman, Kotagal, Olson, Scammel, Schenck, Spielman. Westchester 2006.
14. IRANZO A, SANTAMARIA J, RYE DB, VALLDEORIOLA F, MARTI MJ, MUNOZ E et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005; 65: 247-252.
  15. PAULETTO G, BELGRADO E, MARINIG R, BERGONZI P. Sleep disorders and extrapyramidal diseases: an historical review. *Sleep Med* 2004; 5: 163-167.
  16. COLLADO-SEIDEL V, WINKELMANN J, TRENKWALDER C. Aetiology and treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 1999; 12: 9-20.
  17. MATHIS J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 687-696.
  18. HAPPE S, TRENKWALDER C. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004; 18: 27-36.
  19. RODRIGUEZ-OROZ MC, OBESO JA, LANG AE, HOUETO JL, POLLAK P, REHNCRONA S et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
  20. ARNULF I, BEJANI BP, GARMA L, BONNET AM, HOUETO JL, DAMIER P et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 2000; 55: 1732-1734.
  21. LYONS KE, PAHWA R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006; 104: 502-505.
  22. TURNER RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15: 195-199.
  23. GHORAYEB I, BIOULAC B, TISON F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005; 112: 1669-1675.
  24. IRANZO A, SANTAMARIA J, RYE DB, VALLDEORIOLA F, MARTI MJ, MUNOZ E et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005; 65: 247-252.
  25. PETIT D, GAGNON JF, FANTINI ML, FERINI-STRAMBI L, MONTPLAISIR J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 2004; 56: 487-496.
  26. IRIARTE J, ALEGRE M, ARBIZU J, DE CASTRO P. Unilateral periodic limb movements during sleep in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2001; 16: 1180-1183.

