

Sueño y enfermedad de Parkinson

Daniel San-Juan Orta, Juan de Dios del Castillo Calcáneo

RESUMEN

El sueño es un componente vital definido con base al comportamiento individual y a la actividad eléctrica cerebral, se ha visto una relación entre las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y trastornos del sueño. *Desarrollo:* en esta revisión se analizaron datos de varios trastornos del sueño y su relación con la enfermedad de Parkinson que han sido publicados en diversos artículos; los trastornos estudiados son: insomnio, alteraciones del ritmo circadiano, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas y trastorno de movimientos periódicos de las extremidades, desorden del comportamiento del REM; así como, también se revisan los efectos del tratamiento antiparkinsoniano en los trastornos del sueño. *Conclusiones:* los trastornos del sueño se encuentran con frecuencia asociados a la enfermedad de Parkinson, constituyendo una comorbilidad importante. Los trastornos del sueño podrían predecir la aparición a mediano y largo plazo de la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: apnea del sueño, enfermedad de Parkinson, enfermedades neurodegenerativas, insomnio, sueño.

.....

Sleep and Parkinson disease

ABSTRACT

Since sleep is a vital component that is defined on the basis of individual behavior and electric cerebral activity, a relation between degenerative diseases such as Parkinson's and sleep disorders has been detected. *Development.* In this review, data concerning various sleep disorders and their relation to Parkinson's disease that have previously been published have been revised in this paper. The disorders that have been studied are insomnia, circadian rhythm alterations, sleep apnea, the restless legs syndrome and the disorder of periodic leg movements, the REM behavior disorder and the effects of anti-Parkinsonian treatment in sleep disorders. *Conclusions.* Sleep disorders are frequently found to be associated with Parkinson's disease, thus constituting an important comorbidity. They could forecast the short or long term appearance of Parkinson's disease.

Key words: sleep apnea, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, insomnia, sleep.

El sueño es un componente vital en los ciclos biológicos de los seres vivos. Se define al sueño humano con base al comportamiento individual observado simultáneamente a los cambios fisiológicos en la actividad eléctrica cerebral; así como las transiciones del cerebro entre despertar y sueño. Durante el sueño existe una selección de estímulos externos, una red compleja de conexiones neuronales y neurotransmisores que permiten la regulación del SNC y las funciones del organismo¹. El sueño influye

significativamente en la restauración de homeóstasis, síntesis de proteínas, termorregulación, reforzamiento y

Recibido: 2 septiembre 2009. *Aceptado:* 28 septiembre 2009.

Departamento de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Neurología. México Correspondencia: Daniel San-Juan Orta. Departamento de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Neurología. México. Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama 14269, México, D.F.

consolidación de la memoria y funciones neuroendocrinas². El sueño está caracterizado por dos fases denominadas REM movimientos oculares rápidos y no-REM, esta última se encuentra dividida en 4 fases¹. La edad es quizás el factor más importante que afecta la continuidad y distribución de los estadios del sueño durante la noche^{3,4}, en los ancianos la cantidad de sueño de ondas lentas disminuye desde los niveles máximos en la juventud a casi inexistente en el anciano. Otros cambios incluyen fragmentación del sueño, incremento de la fase I del sueño y disminución de la capacidad para mantener un sueño constante durante la noche y el estado de despierto durante el día^{1,5}. Aunque se ha observado que el porcentaje de sueño REM no cambia con la edad, existe disminución en la latencia al primer episodio REM y los alertamientos y despertares son más comunes. La edad es un factor clave en la aparición de patologías asociadas al sueño tales como: apnea del sueño, movimientos periódicos de extremidades y desórdenes del comportamiento del sueño REM. Otros factores que influyen en el incremento de la incidencia de patologías del sueño son el deterioro de la salud en general, uso de medicamentos, y problemas psicológicos incluyendo el desarrollo de trastornos depresivos y ansiedad⁶.

Las alteraciones del sueño son comunes en las enfermedades neurodegenerativas y pueden resultar en fatiga, irritabilidad, cefaleas matutinas, alteraciones en las habilidades motoras y cognitivas. Las principales alteraciones del sueño incluyen insomnio, hipersomnia, parasomnias, excesiva actividad motora nocturna, alteraciones del ritmo circadiano del sueño vigilia y alteraciones respiratorias. Los mecanismos patogénicos de las alteraciones del sueño pueden ser secundarios a alteraciones estructurales de forma directa de las neuronas que generan el sueño y la vigilia aunque en otros casos resultan de efectos indirectos⁷.

Alteraciones del sueño en enfermedad de Parkinson

Los problemas del sueño nocturnos y diurnos; son frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), por lo general severos⁸. Un estudio comunitario cruzado que incluyó a 245 pacientes con EP reportó que dos terceras partes de pacientes tenían problemas del sueño, comparados con 46% de los pacientes con diabetes mellitus y 33% de las personas ancianas sanas. Las alteraciones del sueño más frecuentes fueron fragmentación del sueño y despertar temprano⁸. El insomnio resultante tiene un impacto importante en la calidad de vida de estos pacientes⁹. Este es común en general en la población mayor de 65 años, con un incremento de incidencia de aproximadamente 5% por año y una remisión espontánea en el 50% después

de 3 años. La remisión esta con frecuencia relacionada con la resolución de la enfermedad aguda o crónica¹⁰. Sin embargo, muchos de los problemas del sueño en pacientes con EP varían poco en su prevalencia con el tiempo. Aunque los pacientes afectados son distintos; es decir, las alteraciones remiten en unos y aparecen en otros pacientes^{11,12}. Mientras que los problemas relacionados a los cambios de posición en cama y sueños vívidos o pesadillas se incrementan¹². Un estudio encontró que hasta el 54 al 60% de los pacientes presentaban insomnio relacionado con duración de la enfermedad, género femenino y un valor más elevado en la escala de depresión de Montgomery-Asbery¹².

Los estudios polisomnográficos muestran que los pacientes con EP tienen significativamente un menor tiempo total de sueño, eficiencia de sueño y alteraciones del sueño REM comparado con los sujetos sanos¹³. Deficiencias en la proporción de sueño REM/nREM, en los estadios 3 y 4 y latencias acortadas del sueño. La fragmentación del sueño ocurre tres veces más en pacientes con EP que en sujetos sanos (38.9 vs 12%)⁸. Estas alteraciones se pueden ver significativamente modificadas por múltiples factores incluyendo fármacos que se utilizan para tratar la enfermedad, los cuales pueden inducir un cuadro similar a la narcolepsia^{14,15}. En la tabla 1 se muestran hallazgos polisomnográficos de sujetos sanos comparados con pacientes portadores de EP con y sin tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Características polisomnográficas en pacientes sanos y con enfermedad de Parkinson

Parámetros sueño	Controles ¹³ (n: 10)	EP sin Tto ¹³ (n:10)	EP con Tto ¹⁶ (n:11)
Tiempo total de sueño (min)	382.8±38.3	307.6 ±82.2*	303.6±64
Eficiencia del sueño (%)	83.1±7.8	72.1±17.0*	68.6±12.6**
# de despertares	13.6±3.8	25.9±10.6*	17.6±12**
Tiempo despierto (%TTS)	18.3±8.3	34.0±15.1*	110.6±54.6**

*No se observaron diferencia entre los grupos controles y EP sin tratamiento en la latencia para el inicio del sueño, latencia del REM, estadio 1 o 2, sueño de ondas lentas o MOR. **Se muestran alteraciones significativamente diferentes con respecto al control con P.005. Se observa incremento a disminución de la eficiencia del sueño e incremento de despertares y estado de despierto con el tratamiento. TTS: tiempo total de sueño. Tto: tratamiento.

Las alteraciones de sueño están relacionadas con duración y severidad de la enfermedad¹⁶. Los estudios longitudinales han mostrado que existe una variabilidad individual con respecto a los trastornos del sueño en pacientes con EP^{11,15}. Al inicio de la enfermedad con un estadio de Hoehn y Yark 1 no se documentan alteraciones del sueño¹⁷ mientras que en estadios moderados de 3 o más se presentan alteraciones del sueño típicamente asociadas a la EP^{11,15}.

La etiopatogenia de las alteraciones del sueño en la EP no está en su totalidad dilucidada debido a que intervienen un gran número de factores que dificultan su estudio. La EP afecta a vías nigroestriadas y otras aéreas del SNC que están involucradas en el control del sueño y despertar, en particular el tegmento pedunculo pontino¹⁸. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo tienen el potencial de modular la excitabilidad de las neuronas talamo-corticales en condiciones normales o patológicas y por lo tanto interferir, en el estado de sueño/vigilia, no sólo a través de las conexiones con el estriado si no a través de todas las colaterales axonales extensas hacia el tálamo. Los estudios sugieren que las alteraciones estado dependientes de la actividad en las neuronas dopaminérgicas pueden manifestarse como cambios en el patrón temporal, más que en la tasa o frecuencia de disparo neuronal¹⁹. Lo cual enfatiza que la integridad de la vía dopaminérgica es crítica en mantener la homeostasis del mecanismo del sueño. Se requiere un umbral de pérdida de neuronas dopaminérgicas del 60 al 90% en el putamen sensorimotor para que se manifiesten alteraciones del despertar^{20,21}. Aunque es difícil separar el papel de la dopamina dentro de otros neurotransmisores involucrados en el sueño. Estudios recientes muestran que las neuronas gabaérgicas pudieran tener un papel importante en el inicio y mantenimiento del sueño paradójico^{22,23}.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP altera profundamente los estados de sueño/despertar y pueden ser clasificados dentro de dos grupos amplios de trastornos: **1.** Movimientos nocturnos y **2.** Estados de alertamientos talamo-corticales. Los primeros se manifiestan como movimientos periodicos de las extremidades del sueño y desórdenes del comportamiento del sueño REM; los segundos incluyen a la pérdida de los husos y ondas lentas del sueño, somnolencia diurna e introducción inapropiada del sueño REM durante las siestas del día (SOREM)²⁰.

El núcleo pedunculo pontino se encuentra implicado en el control del sueño REM y acinesia de la EP. Las vías caudales de este núcleo controlan la locomoción, mientras que las vías colinérgicas ascendentes hacia el tálamo median el sueño REM²⁴. El área tegmental ventral, origen de las vías mesolímbicas y mesocorticales dopaminérgicas es otra área involucrada en mantener el estado de alerta. En la EP al parecer la desregulación del sueño REM, quizás esté relacionado con la pérdida de neuronas colinérgicas que influyen en el balance monoaminérgico y colinérgico que controlan el sueño²⁵. Estos mecanismos son múltiples y diversos algunos de los cuales se mencionaran más adelante con las patologías específicas relacionadas con frecuencia a la EP que se comentarán a continuación. En la tabla 2 se muestran las causas más frecuentes de somnolencia en pacientes con EP.

Tabla 2. Causas de somnolencia en pacientes con enfermedad de Parkinson

Síntomas motores de enfermedad de Parkinson	Medicamentos que pueden ser sedantes:
Tembor, acinesia, discinesias, distonia.	Agonistas dopaminérgicos,
Depresión	levodopa, hipnóticos,
Demencia	antipsicóticos, entre otros
Nicturia	Insomnio
Psicosis, alucinaciones, pesadillas.	Alteraciones del ciclo circadiano.
Dolor	Apnea del sueño.
Medicamentos que alteran el sueño nocturno:	Síndrome de piernas inquietas / desorden
Agonistas dopaminérgicos, levodopa,	de movimientos periódicos de las
antidepresivos, entre otros.	extremidades.
	Alteración del comportamiento del MOR.

Fuente: Neurology. 2005;64(12 Suppl 3):S12-20

Enfermedades del sueño específicas

Insomnio

El insomnio y somnolencia diurna son altamente prevalentes entre ancianos, reflejando cambios en la arquitectura, eficiencia, calidad y ciclos del sueño. En algunas ocasiones está asociado con somnolencia diurna subjetiva; así como, con otras consecuencias clínicas y socioeconómicas²⁶. Existe una estrecha relación entre insomnio y trastornos del estado de ánimo, en especial con depresión y ansiedad^{12,27}. La prevalencia de insomnio en pacientes con EP va del 30 al 60%^{8,12} la cual varía con el tiempo en el mismo individuo y su origen es multifactorial. En estudios polisomnográficos (tabla 1) los pacientes han mostrado que tienen una importante fragmentación del sueño y despertares más frecuentes que en pacientes control. Aunque no existen diferencias significativas con respecto a las latencias del sueño⁸. En el abordaje diagnóstico es importante identificar los factores que favorecen el desarrollo de insomnio en esta población, en particular los trastornos psiquiátricos y medicamentos antiparkinsonicos para lograr un adecuado manejo del insomnio²⁸.

El tratamiento incluye una adecuada higiene del sueño y prescripción de agentes no benzodiacepínicos tales como zolpidem o zaleplon, benzodiacepina como temazepam o agente antidepresivo con propiedades sedantes como la amitriptilina, trazodona o doepina^{18,29}. La melatonina a dosis de 3 mg 1 a 2 hs antes de irse a la cama pudiera ser de utilidad en algunos pacientes²⁹. En casos severos se pudiera utilizar apomorfina subcutánea³⁰.

Alteraciones del ritmo circadiano

La luz es uno de los factores más importante que regulan el ciclo circadiano. Los ancianos con frecuencia tienen un menor tiempo de exposición a la luz por lo que poseen a una fase adelantada del sueño y despertares tempranos. En los pacientes con EP las alteraciones en los sistemas de ritmo dopaminérgico y medicamentos induce

a fragmentación del sueño, insomnio y somnolencia diurna lo que provoca un patrón irregular de alteraciones del ciclo sueño vigilia que conducen a francas inversiones del patrón de sueño vigilia. Las alteraciones autonómicas descritas en la EP, muestran numerosas variaciones en la regulación circadiana incluyendo pérdida del control circadiano de presión arterial, incremento de variabilidad diurna de presión arterial e hipotensión posprandial. Los estudios de índices biológicos durante el sueño han mostrado resultados controversiales así como alteraciones del metabolismo del cortisol, catecolaminas y melatonina³¹. Sin embargo, un estudio que comparaba a pacientes sin tratamiento y con tratamiento sólo con levodopa o combinado con agonistas dopaminérgicos asociado con complicaciones motoras relacionadas a levodopa no encontró diferencias significativas en patrones de secreción o ritmos biológicos de la temperatura, actividad motora o niveles plasmáticos de cortisol, observándose únicamente una fase adelantada de secreción de melatonina en pacientes que recibían tratamiento dopaminérgico comparado con pacientes sin tratamiento, la disfunción del patrón de secreción nocturno de melatonina fue mayor en los pacientes con alteraciones motoras inducidas por agentes dopaminérgicos demostrando alteraciones inducidas por medicamentos en ciclos circadianos³².

El tratamiento de trastornos del ciclo circadiano incluye mejorar higiene del sueño, favoreciendo actividades físicas diurnas y exposición a la luz. La melatonina es una opción de tratamiento antes de dormir⁸.

Apnea del sueño

La apnea del sueño es común en pacientes con EP, aunque un estudio recién incluyó a 49 pacientes con EP, comparados con sujetos sanos encontró que los pacientes con EP tenían significativamente menos apneas obstructivas del sueño que los controles. Los autores proponen que pudiera existir en pacientes con EP discinesia muscular respiratoria benigna, la cual podría constituir un marcador temprano de disfunción autonómica en estos pacientes³³. La forma de presentación clínica más común es un patrón de apnea obstructiva leve y su prevalencia está relacionada con la severidad de la EP^{33, 34}.

El tratamiento de la apnea del sueño involucra medidas conservadoras; tales como control de peso asociado con una terapia de presión continua de la vía aérea (CPAP) dispositivo aplicado sobre la cara para proporcionar la presión de aire suficiente en la vía aérea el cual es necesario ajustarlo durante un estudio polisomnográfico; sin embargo, los pacientes ancianos tienen una baja tolerancia al dispositivo y otro punto importante es el alto costo de la terapia con CPAP. En algunos casos seleccionados es necesario

utilizar otros dispositivos nasales e incluso intervenciones quirúrgicas de la vía aérea³⁵⁻³⁷.

Síndrome de piernas inquietas y trastorno de movimientos periódicos de las extremidades.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una condición neurológica caracterizada por percepción de una sensación desagradable en las piernas que ocurre antes de dormir y que causa imperiosa necesidad de mantener las piernas en movimiento. Usualmente es bilateral aunque puede ocurrir asimétricamente en severidad y frecuencia. Típicamente se presenta sólo en reposo o antes de los periodos de sueño. Los síntomas pueden durar de minutos a horas y se presenta, con predominio en mujeres. Las complicaciones más frecuentes incluyen insomnio severo, disfunción psicológica y depresión produciendo en algunas ocasiones severa disfunción social³⁸. La prevalencia se incrementa con la edad y se cree que afecta al 15% de los ancianos. La mayoría de los pacientes con SPI tienen comorbilidad con el síndrome de movimientos periódicos de las extremidades³⁹.

Un estudio mostró que el 20.8% de pacientes con EP tenía un SPI, el doble que la población control³⁹. El diagnóstico de EP precede al desarrollo de SPI en 68% de los pacientes con EP. El SPI no se correlacionó con edad, género, duración o severidad de la EP, uso de agonistas de dopamina o levodopa, historia de palidotomía o de estimulación cerebral profunda. Sin embargo, no todos los estudios se ha encontrado esta asociación³⁹⁻⁴¹.

En múltiples estudios se han relacionado el SPI con la EP y se ha sugerido que ambos comparten una fisiopatología y genética común⁴⁰. Aunque esta asociación es débil, debido a que parece ser que el SPI no afecta la calidad de vida y frecuencia de somnolencia excesiva diurna en pacientes con EP⁴¹. A pesar de la alta prevalencia del SPI en pacientes con EP comparado con la población general, y el uso de agonistas de dopamina D2/D3 como una terapia sintomática en fases iniciales en ambas enfermedades. A pesar de compartir datos clínicos, y de la hipótesis patomecanística que ligue a ambas alteraciones, existe poca evidencia genética acerca de unir las etiologías. Por lo que, es inconcluso el conocimiento de si el SPI es un síntoma de EP, comorbilidad o quizás una mera asociación, dada la alta prevalencia de SPI en la población general⁴².

Desorden del comportamiento del REM

Con frecuencia los sueños ocurren durante la fase REM del sueño. El sueño REM se diferencia del no-REM por presentar el primero una atonía muscular continua que impide que el individuo sea incapaz de actuar sus sueños. El desorden del comportamiento del REM (RBD) está carac-

terizado por pérdida de la atonía muscular normal. Los pacientes afectados son capaces de mostrar una variedad de movimientos, los cuales en casos extremos pueden ser riesgosos para el paciente o su acompañante. Un paciente es capaz de levantarse de la cama, caminar, mover bruscamente sus extremidades o aún más realizar actividades complejas tales como: comer o pelear, mientras este permanece durante la fase REM del sueño, aunque estas situaciones son raras. Dicha alteración afecta a hombres y usualmente a mayores de 60 años. Este trastorno puede estar asociado a condiciones neurodegenerativas como la EP⁴³⁻⁴⁵.

El RBD puede preceder en años a la aparición de un trastorno degenerativo del SNC. Un estudio retrospectivo que incluyó a 44 pacientes con RBD idiopático demostró que el 45% desarrollaron una alteración neurológica, siendo la EP o demencia con cuerpos de Lewy la más común después de un promedio de 11.5 años⁴⁶. La prevalencia de RBD se desconoce; sin embargo, se ha observado que el RBD se presenta entre el 15 al 47% de los pacientes con EP⁴⁷.

Aunque no se conoce por completo la fisiopatología del RBD, se ha demostrado que existe disfunción de los núcleos del tallo cerebral que participan en la pérdida de regulación de las fases del sueño. La influencia del RBD sobre la EP es un fenómeno que recién ha llamado la atención debido a que los pacientes con EP son capaces de realizar movimientos vigorosos y rápidos; en ocasiones sin mostrar signos de parkinsonismo durante los videos registros nocturnos en fase REM⁴⁸. Una teoría de estos efectos RBD sobre la normalización de los signos de parkinsonismos; es el fenómeno de cinesis paradójica descrito por primera vez por Souques en 1921⁴⁹, durante el cual fuertes emociones son capaces de mejorar la movilidad del paciente con EP. Durante el sueño la amígdala incrementa su actividad agregando una fuerte carga emocional a los sueños. Una hipótesis acerca de esta normalización es que el RBD puede ser generado por la corteza motora la cual desciende por el tracto piramidal evitando el sistema extrapiramidal y eventualmente puede ser transmitido a motoneuronas inferiores debido a que las lesiones del tallo cerebral interrumpen las vías pontomedulares que median la atonía del sueño en REM⁴⁸.

La frecuencia de aparición del RBD varía con el tiempo y está asociado al género masculino; así como a la EP en fases iniciales y las altas dosis de levodopa. Indicando que la terapia dopaminérgica puede contribuir a la expresión del RBD y que el RBD es sintomático en etapas iniciales de la EP⁵⁰. El incremento de la actividad muscular durante el sueño REM, es un signo temprano de RBD y se ha reportado en pacientes asintomáticos con EP^{49,51}.

El diagnóstico se establece con un estudio polisomnográfico en donde se demuestre la pérdida de atonía en

fase REM y alteraciones del movimiento⁵². El tratamiento incluye clonazepam o melatonina; entre otros aunque los efectos secundarios son comunes y la efectividad de estas terapias en pacientes con EP no está bien establecidas⁵³⁻⁵⁶.

Otros factores adicionales que pueden influir negativamente en la calidad del sueño son: dolor, depresión, demencia, alteraciones motoras e incluso autonómicas⁵⁷⁻⁶⁶. En la tabla 3 se detallan algunos de estos factores los cuales se encuentran con frecuencia asociados a la EP.

Tabla 3. Factores que influyen en la calidad de sueño de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Factor	Síntomas	Afección en el sueño	Tratamiento
Síntomas motores ⁵³	Temblores	Se incrementa en alertamientos y MOR	L/C larga duración
	Distonía nocturna	Indica tratamiento deficiente	Dosis nocturnas
	Acinesia nocturna	Indica tratamiento deficiente	Añadir un DA
	Discinesias	Disminuye la calidad de sueño	Disminuir L/C o DA
Estado de ánimo ⁵⁴⁻⁵⁶	Depresión	Insomnio	Inhibidores de la recaptura de 5HT ₂
	Ansiedad	Pesadillas	
		Somnolencia diurna	
Disfunción Cognoscitiva ⁵⁷	Demencia	Insomnio	Inhibidores de acetilcolinestera
	Alteraciones Autonómica ⁵⁸	Disminuye la calidad del sueño	Sintomático;
Dolor ^{59,60}	Nicturia	Disminuye la calidad de sueño	Anticolinérgicos, antimuscarínicos, desmopresina, a- adrenérgicos
	Incontinencia urinaria	Somnolencia diurna	
	Disfagia		
	Sudoración nocturna		
	Hipotermia		
	Impotencia		
	Hipotensión ortostática		
Psicosis exógena ⁶¹⁻⁶²	Discinesia del pie	Indica tratamiento deficiente	Incrementar L/C o DA AINEs, apomorfina
	Psicosis	Insomnio, somnolencia diurna	Ajustes de la medicación. Antipsicóticos: quetiapina, clozapina, olanzapina

Abreviaturas: L/C: Levodopa/carbidopa, DA: Agonista dopaminérgico, AINEs: Analgésicos no esteroideos.

Efectos del tratamiento antiparkinsoniano en el sueño

En la actualidad la EP tiene diferentes modalidades de tratamiento tanto farmacológico como quirúrgico. Los medicamentos con propiedades antiparkinsonicas clásicamente se han asociado con alteraciones del sueño. Aunque en ocasiones es difícil separar efectos adversos de los síntomas propios de la EP como fatiga y depresión. Hay evidencia que indica la profunda alteración del sueño con estos medicamentos, los agonistas dopaminérgicos (AD) constituyen uno de los grupos más importantes⁶⁷. Los AD inducen ataques de sueño hasta en el 30% de los pacientes con EP, situación que constituye un serio problema debido a que es capaz de ocasionar la muerte secundaria a accidentes automovilísticos. Estos pueden ocurrir independientemente de la dosis, duración del tratamiento o síntomas prodrómicos de fatiga⁶⁸. Aunque otros estudios no han encontrado relación entre los AD y somnolencia excesiva diurna⁶⁹. La selegilina se encuentra relacionada con insomnio inicial debido a sus propiedades de amfetamina que estimula el alertamiento en el SNC⁷⁰. Se han reportado casos de alteraciones conductuales del REM desencadenados por selegilina⁷¹. Los agentes anticolinérgicos pueden ocasionar alucinaciones y alteraciones de la consciencia con efectos sedantes durante el día debido a que incre-

mentan latencia del REM y suprimen el REM, debido a que la acetilcolina se encuentra involucrada con la regulación del ciclo sueño vigilia parcialmente controlado por el receptor muscarínico M1⁷².

Poco tiempo después de la introducción de la L-dopa en el tratamiento de la EP, su influencia sobre el sueño fue valorada con resultados inconsistentes debido a que no se tomaron en cuenta las alteraciones de las funciones motoras en la calidad del sueño. Después se encontró que existía una supresión del sueño e incremento de latencia para el sueño REM y que pequeñas dosis de L-dopa se pueden utilizar para evitar el rebote de REM después de la supresión de sueño. El mecanismo involucrado es difícil de dilucidar. Aunque de acuerdo a la hipótesis dopaminérgica de la narcolepsia, la L-dopa tiene un efecto favorable en la vigilancia diurna en pacientes quienes sufren del síndrome de narcolepsia cataplejía⁷³. Aunque no todos los estudios han mostrado una relación con la somnolencia diurna⁷⁴. En algunos pacientes el tratamiento con benzodiacepinas puede inducir excesiva somnolencia diurna o alteración del sueño; sin embargo, los resultados son contradictorios⁷⁵.

Recién se han implementado medidas de tratamiento quirúrgico benéficas en los síntomas de pacientes con EP. La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico (DBS STN) es una técnica que se ha obtenido buenos resultados a mediano plazo. Los estudios polisomnográficos en el posoperatorio ha mostrado que existe una mejoría en la calidad del sueño, disminución de la fragmentación, incremento de las fases 3 y 4 del sueño, disminución de los despertares y mejoría del tiempo total de sueño⁷⁶. En un estudio que incluyó a 89 pacientes que se sometieron a DBS STN fueron seguidos por un periodo de 6 a 24 meses de posoperatorio y se demostró que existía un incremento en la cantidad de sueño total, reducción de los problemas del sueño reportado por los pacientes y disminución en la distonia matutina. Estos cambios fueron relacionados a una mejoría de la funcionalidad específicamente a los de la bradicinesia. Sin embargo, a pesar de las reducciones significativas de los medicamentos antiparkinsonianos y del tratamiento quirúrgico no hubo una reducción excesiva de la somnolencia excesiva diurna⁷⁷. La talamotomía y palidotalamotomía por radiocirugía estereotáxica induce cambios agudos y reversibles en la estructura del sueño principalmente en los usos del sueño⁷⁸.

REFERENCIAS

1. Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29(4):841-53.
2. Chokroverty S. An overview of normal sleep. In Chokroverty S, Wayne AH, Walters AS, ed. *Sleep and movement disorders*. Butterworth Heinemann Philadelphia 2003.
3. Sinton CM, McCarley RW. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: a question of balance. *Semin Neurol* 2004;24:211-23.
4. Roth T, Roehrs T. Sleep organization and regulation. *Neurology* 2000;54: (Suppl 1): S2-S7.
5. Roth T. Characteristics and determinants of normal sleep. *J Clin Psychiatry* 2004;65. (Suppl 16): 8-11.
6. Gooneratne NS, Weaver TE, Cater JR. Functional outcomes of excessive daytime sleepiness in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:642-9.
7. Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and neurodegenerative diseases. *Semin Neurol* 2005;25(1):39-51.
8. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K.A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; Nov;13(6):895-9.
9. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;(5):584-9.
10. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 1999;22 Suppl 2:S366-72.
11. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005;64(1):81-6.
12. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):476-9.
13. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23(3):361-7.
14. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993;34(5):710-4.
15. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;(7):1019-24.
16. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, Tolosa E, Rumbia J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):661-4.
17. Young A, Home M, Churchward T, Freezer N, Holmes P, Ho M. Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease. *Sleep* 2002;(5):573-7.
18. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;(12 Suppl 3):S12-20.
19. Freeman A, Ciliax B, Bakay R, Daley J, Miller RD, Keating G, et al. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann Neurol* 2001;50(3):321-9.
20. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;(3):341-6.
21. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 1991; 337: 1321-4.
22. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006;(5-6):271-83.
23. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006;(7093):589-94.
24. Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J* 2000;41:167-84.
25. Wetter TC, Trenkwalder C, Gershanik O, Hogl B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113:249-53.

-
26. Ancoli-Israel S, Martin JL. Insomnia and daytime napping in older adults. *J Clin Sleep Med* 2006;2(3):333-42.
 27. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep* 2007;30(7):873-80.
 28. Becker PM. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29(4):855-70.
 29. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999;14:507-11.
 30. García Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(5):727-8.
 31. Bruguerolle B, Simon N. Biologic rhythms and Parkinson's disease: a chronopharmacologic approach to considering fluctuations in function. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:194-201.
 32. Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(2):65-72.
 33. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, GolINVAL S, Nati R, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;20(11):1413-8.
 34. María B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003;97(10):1151-7.
 35. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ* 2007;176(10):1449-54.
 36. Shochat T, Pillar G. Sleep apnoea in the older adult: pathophysiology, epidemiology, consequences and management. *Drugs Aging* 2003;20:551-60.
 37. Quinnell TG, Smith IE. Obstructive sleep apnea in the elderly: recognition and management considerations. *Drugs Aging* 2004;21:307-22.
 38. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-73.
 39. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin* 1996;14:629-50.
 40. Tan EK. Restless legs syndrome and Parkinson's disease: is there an etiologic link? *J Neuro* 2006;253(Suppl 7):33-37.
 41. Loo HV, Tan EK. J Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008;266(1-2):145-9.
 42. Vilariño-Güell C, Soto AI, Young JE, Lin SC, Uitti RJ, Wszolek ZK, et al. Susceptibility genes for restless legs syndrome are not associated with Parkinson disease. *Neurology* 2008;71(3):222-3.
 43. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev* 1997;1:57-69.
 44. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-9.
 45. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ* 2007;176(9):1299-304.
 46. Hickey MG, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Parish JM, Wingerchuk DM. «Idiopathic» rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist* 2007;13(2):98-101.
 47. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-9.
 48. De Cock VC, 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;130(Pt 2):450-6.
 49. Souques M. Rapport sur les syndrome parkinsoniens. Séance du 3-4. *Rev Neurol* 1921;1:534.
 50. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):387-91.
 51. García-Borreguero D, Caminero AB, de la Llave Y. Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment naïve Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord* 2002;17:934-41.
 52. Eisensehr I, von Lindener H, Jaüger M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 2001;186:7-11.
 53. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003;4:281-4.
 54. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:267-9.
 55. Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders (CRSD). *Sleep Med Rev* 2002;6:45-54.
 56. Fukuda N, Kobayashi R, Kohsaka M. Effects of bright light at lunchtime on sleep in patients in a geriatric hospital II. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:291-3.
 57. Happe S, Ludemann P, Berger K; FAQT study investigators. The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychobiology* 2002;46(2):90-6.
 58. Ebrahim IO, Peacock KW. REM sleep behavior disorder—psychiatric presentations: a case series from the United Kingdom. *J Clin Sleep Med* 2005;1(1):43-7.
 59. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE 4th, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(5):666-72.
 60. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Mood and sleep in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2006;67:958-63.
 61. Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(3):201-7.
 62. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(4):333-41.
 63. Shulman LM, Wen X, Weiner WJ, Bateman D, Minagar A, Duncan R, et al. Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(4):799-802.
 64. Reuter I, Ellis CM, Ray Chaudhuri K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999;100(3):163-7.
 65. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neuro* 2005;252(7):753-64.
 66. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(5):215-9.
 67. Oved D, Ziv I, Treves TA, Paleacu D, Melamed E, Djaldetti R. Effect of dopamine agonists on fatigue and somnolence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(8):1257-61.
 68. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002;324(7352):1483-7.
 69. Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Velasco F, Ciordia R, Rouco I, et al. Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Mov*

- Disord 2006;21(7):983-8.
70. Hublin C, Partinen M, Heinonen EH, Puukka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology* 1994;44:2095-101.
71. Louden MB, Morehead MA, Schmidt HS. Activation by selegiline (Eldepryle) of REM sleep behavior disorder in parkinsonism. *W V Med J* 1995;91(3):101.
72. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 1995;28(3):240-58.
73. Schafer D, Greulich W. Effects of parkinsonian medication on sleep. *J Neurol* 2000;247 (Suppl 4:IV)24-7.
74. Wegelin J, McNamara P, Durso R, Brown A, McLaren D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(7):441-8.
75. Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 2006;21(9):1432-8.
76. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, Torre E, Tavella A, Guastamacchia G, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 2004;5(2):207-10.
77. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning