
ARTÍCULO DE REVISIÓN

ALTERACIONES DEL SUEÑO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Castillo-Hernández Carlos David*, García-Ramos Guillermo Salvador**

*Unitat de proves funcionals del sistema nerviós, Institut Clínic de Neurociencies, Hospital Clínic i Provincial.

**Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 05 de Junio de 2009

Aceptado el 16 de Octubre de 2009

Rev Eviden Invest Clin 2010; 3 (1): 8-25

*Carlos David Castillo Hernández

Villarroel 170, 08036, Barcelona, España.

Institut Clínic de Neurociencies; Escala 8, 4a.

Planta, Hospital Clínic i Provincial.

Teléfono +34(93)227-5413,

neurologo@mac.com

" You are not wrong, who deem that my days have been a dream;
...Is all that we see or seem, but a dream within a dream?"

Edgar Allan Poe

SLEEP DISORDERS IN PARKINSON DISEASE

Keys Words: Parkinson's disease, sleep disorders, REM sleep behavior disorder, disabled persons, dopamine agents, quality of life, chronic disease, frail elderly, polysomnography, phototherapy.

A B S T R A C T

As the world's population gets old, the neurodegenerative disorders will only grow in importance. The sleep disorders present in Parkinson's disease are the main source of distress and worsening in the quality of life of these patients. This article will briefly review the normal sleep characteristics, before delving into the main manifestations of sleep disorders, the effects of PD's treatment and of some comorbid disorders on sleep.

R E S U M E N

Conforme la población mundial envejece, los padecimientos neurodegenerativos, como la EP aumentarán su importancia. Los trastornos del dormir son una de las más importantes causas de discapacidad y disminución de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Parkinson. En este artículo revisamos brevemente las características del sueño normal, para posteriormente abordar los principales trastornos del sueño, como el insomnio, la hipersomnolencia diurna, el trastorno conductual del sueño MOR, el síndrome de piernas inquietas y los trastornos de los ritmos circadianos. Finalmente listamos los principales efectos del tratamiento farmacológico de la EP sobre el sueño, así como la incidencia de otros padecimientos comórbidos frecuentes en la EP y su efecto sobre el sueño en estos pacientes.

Palabras Clave: enfermedad de Parkinson, trastornos del dormir, trastorno conductual del sueño MOR, personas discapacitadas, agentes dopaminérgicos, calidad de vida, enfermedad crónica, anciano frágil, polisomnografía, fototerapia.

I.- INTRODUCCIÓN

Los hispanohablantes tenemos un problema que los angloparlantes desconocen; usamos la misma palabra para definir tanto el proceso de descanso y recuperación física como para describir los pensamientos o imágenes y experiencias que nos ocurren durante este proceso: "Sueño".¹ Para evitar confusiones, los expertos en el campo de las neurociencias han intentado separar estos eventos emulando la lingua franca científica del siglo XXI, utilizando "dormir" para describir el acto físico de descanso donde disminuimos el nivel de alerta, y "ensoñación" para denominar la percepción de experiencias y fantasías durante el dormir. Dado que en este trabajo no abordaremos la ensoñación, utilizaremos de manera intercambiable sueño y dormir.

La prevalencia de las enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Parkinson (EP), se incrementa con la edad y con el aumento mundial de la población de la tercera edad, el entendimiento del manejo de las complicaciones tardías de esta enfermedad se vuelve cada vez más importante. La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer.²

II.- MANIFESTACIONES MOTORAS Y NO MOTORAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Frecuentemente los médicos nos preocupamos solamente por los aspectos motores de la EP, llegando incluso a pensar que sus únicas manifestaciones son las motoras. Hemos pasado por alto el hecho de que las manifestaciones no motoras son tanto o más incapacitantes que el temblor o la rigidez y que impactan más la calidad de vida percibida por los pacientes y su mortalidad.^{3,4} La importancia de las manifestaciones no motoras de la EP son dobles, pues además de las complicaciones inherentes a sí mismas, a menudo afectan también las manifestaciones motoras de los pacientes. El tratamiento de la EP tradicionalmente se ha enfocado a la mejoría de los síntomas motores. Sin embargo, los síntomas no motores (SNM) pueden empeorar la calidad de vida e incrementar los costos sanitarios de atención; y aún así, permanecen sin detección en el 50% de los pacientes.^{5,6} Un estudio reciente reportó que prácticamente todos los pacientes con EP presentan al menos un SNM y que la mayoría

de los pacientes tienen al menos dos SNM.⁷ Existe evidencia de que el número y la gravedad de SNM aumenta con la edad y con la duración de la EP. Estas complicaciones no motoras incluyen alteraciones psiquiátricas (v.g., depresión) y neuropsiquiátricas (cognoscitivas), trastornos gastrointestinales, autonómicos y del dormir, síntomas sensitivos, fatiga, alteraciones visuales, seborrea y pérdida de peso.^{8,9} A pesar de que los datos epidemiológicos sobre las complicaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson son escasos, varios grupos se encuentran trabajando actualmente para remediar la situación, como el grupo de PRIAMO, un esfuerzo coordinado de los centros de atención neurológica italianos para documentar la carga de los SNM sobre los pacientes con enfermedad de Parkinson en ese país. Antonini y colaboradores, en representación del grupo de estudio PRIAMO reportarán la incidencia y prevalencia de los SNM en pacientes italianos con EP, e intentarán establecer la relación entre la presencia de SNM y la calidad de vida de los pacientes.¹⁰

Los trastornos del dormir son el grupo de complicaciones no motoras de la EP con mayor prevalencia, sin embargo, es poco común que en la consulta rutinaria se evalúen estas complicaciones. Quizá una de las causas de esta falta de valoración es la ausencia de instrumentos de medición sencillos y válidos para la aplicación sistemática en la práctica diaria y en la investigación clínica. Aunque esta propuesta se antoja atractiva, probablemente no sea el único factor causante de la pobre valoración de los pacientes.¹¹

Cada vez se acumula más evidencia de que la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson no se limita al sistema nigroestriatal, sino que más bien inicia en el núcleo motor dorsal del vago y el glosofaríngeo, así como en el núcleo olfatorio anterior, en el tallo cerebral, de donde se disemina de manera ascendente hacia otros centros neurales, afectando posteriormente la corteza cerebral, primero la mesocorteza temporal anteromedial y finalizando con la neocorteza.¹² También disponemos de evidencia de la afección de neuronas glutaminérgicas, colinérgicas, triptaminérgicas, GABAérgicas, noradrenérgicas y adrenérgicas, no solamente de neuronas dopaminérgicas.¹³ Esta evidencia explicaría las complicaciones no motoras de la EP, siendo la afección del tallo cerebral la más importante en la etiología de los problemas del dormir.

III.- EL SUEÑO NORMAL

Para comprender mejor las alteraciones del dormir en los pacientes con enfermedad de Parkinson, debemos primero comprender el proceso normal del dormir, con sus características clínicas y neurofisiológicas (polisomnográficas).

El sueño es un estado biológico básico que representa una gran proporción del tiempo de nuestra vida. En los adultos sanos, el período de sueño principal es uno solo, ocurre durante la noche, dura en promedio 7-8 horas y consta de tres fases: sueño ligero, sueño profundo (estas dos se conocen como sueño No-MOR) y sueño de movimientos oculares rápidos (sueño MOR). La fase de sueño ligero está compuesta de dos etapas: etapa 1 y etapa 2 del sueño. La etapa 1 es el período entre el estado de despierto y el sueño temprano; la etapa 2 es la etapa de transición, es en esta etapa donde el individuo presenta relajación muscular, disminución de la frecuencia cardíaca y disminución de la temperatura corporal. La fase del sueño profundo también tiene dos etapas, la 3 y la 4, y se considera la fase del sueño restaurador o reparador. La fase final, la del sueño MOR es la fase de ensoñación activa (es debatible que la ensoñación no se presente fuera de este período), donde los pacientes exhiben movimientos oculares rápidos, aumento en las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como incremento en la actividad eléctrica cerebral. En la fase de sueño MOR existe inhibición activa de la actividad muscular (atonía) para evitar que el individuo "actúe" sus sueños.¹⁴

Después de una latencia de sueño de aproximadamente 10 minutos, el sueño normal comienza con la fase de sueño sin movimientos oculares rápidos (No-MOR). Aproximadamente 90 minutos después comienzan los episodios de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), y representarán aproximadamente el 25% de la noche. A partir de este momento los períodos de sueño MOR y no-MOR se alternarán de manera cíclica aproximadamente 5 veces durante la noche, con predominio del sueño de ondas lentas durante el primer tercio del sueño y del sueño MOR durante el último tercio de la noche. Las personas sanas y normales permanecen despiertos menos del 5% de la noche. Conforme avanza la edad disminuyen gradualmente la eficiencia del sueño (calculada como la relación del tiempo que se duerme con el tiempo que se pasa en la cama), la duración del sueño noc-

turno y el período de sueño de ondas lentas o sueño profundo, que puede desaparecer después de los 60 años, al tiempo que el sueño se dispersa a lo largo de las 24 horas del día. También disminuye la latencia de inicio del primer episodio de sueño MOR. Se vuelven más frecuentes las siestas, los horarios de ir a dormir y del despertar se adelantan (se acorta la duración de las fases del ciclo) y se facilita la capacidad de quedarse dormido.¹⁵

Además de los cambios normales que el envejecimiento trae a las fases del sueño, las enfermedades crónicas afectan también la calidad del sueño. Y al contrario, la pobre calidad del sueño secundaria a la presencia de trastornos del sueño tiene impacto en varias enfermedades crónicas. Específicamente, la EP provoca disminución en el tiempo total de sueño, aumenta los despertares nocturnos y disminuye la eficiencia del sueño.¹⁶ Conforme avanza la edad se incrementa la incidencia de los trastornos del sueño, debido al menos en parte al deterioro general del estado de salud, al uso de fármacos y a trastornos psiquiátricos, de manera que los trastornos del sueño afectan al 20-50% de la población adulta.^{17,18} Hasta el 57% de los individuos que no viven en instituciones de cuidado tiene problemas con los trastornos crónicos del sueño.¹⁹ Varios estudios han encontrado correlación entre el número de horas de sueño y el estado de salud y la mortalidad posteriores. Además, los individuos que reportan una mayor latencia para el inicio del sueño tienen peor desempeño en las mediciones de conocimiento verbal, memoria a largo plazo y de razonamiento visuo-espacial.²⁰

Desgraciadamente, los trastornos de sueño del anciano llegan a ser considerados como parte normal del proceso de envejecimiento, por lo que no se estudian las causas subyacentes, ni se otorga tratamiento a estos pacientes; incluso se diagnostica demencia a algunos de estos pacientes por su incapacidad de mantener el estado de alerta durante el día.²¹

IV.- ALTERACIONES DEL SUEÑO EN LA EP

A).- TRASTORNOS DEL DORMIR

Los pacientes con EP presentan frecuentemente trastornos del sueño, que no se limitan a la dificultad para conciliar o mantener el sueño sino que también involucran la hipersomnolencia diurna, ataques de sueño, y eventos anormales antes o durante el sueño (síndro-

me de piernas inquietas, parasomnias como el trastorno conductual del sueño REM, etcétera). A menudo las características clínicas de la EP tienen a ocultar los trastornos de sueño; no obstante, los trastornos del sueño pueden ser tanto o más molestos para el paciente como los trastornos motores. A medida que los pacientes envejecen, los trastornos del sueño relacionados con la EP pueden empeorar por los problemas de sueño inherentes al envejecimiento.²²

Un punto importante a considerar es la coexistencia de trastornos cognoscitivos en la población de pacientes con enfermedad de Parkinson, pues la demencia tiene un impacto adicional sobre el sueño y la calidad de vida de estos pacientes. Se calcula que del 30-50% de individuos de 85 años o más presentarán demencia. En los pacientes con demencia, los trastornos de sueño son una causa frecuente de internamiento u hospitalización. Los principales problemas del sueño en pacientes con demencia incluyen una mayor latencia de sueño, que permanecen despiertos durante más tiempo cuando su sueño es interrumpido (es decir, tienen mayor dificultad para volver a conciliar el sueño), tienden a tener mayor actividad durante la vigilia y presentan mayor probabilidad de dormir durante el día que los controles de su misma edad sin demencia.²³

La prevalencia de trastornos del dormir en pacientes con EP es muy alta, distintos estudios la sitúan entre 74% y 98% y algunos autores aseguran que hasta la tercera parte de los pacientes sufren discapacidad severa como consecuencia de los mismos; incluso autores como Chaudhuri aseveran que todos los pacientes con EP presentan trastornos del sueño en algún punto de su evolución.²⁴ Estos trastornos pueden deberse tanto a la enfermedad *per se*, como a los medicamentos utilizados para el tratamiento de las distintas complicaciones de estos pacientes. La dificultad para quedarse dormido o para mantenerse dormido puede deberse a los problemas motores de los pacientes con EP, como la rigidez, el temblor de reposo, la distonía de las extremidades, la hiperactividad vesical o las discinesias inducidas por medicamentos. Es probable que ligeros cambios de medicación puedan ayudar a mejorar el sueño de estos pacientes.²⁵

Insomnio

La prevalencia del insomnio aumenta con la edad. La falta de ejercicio regular, de exposición a luz brillante

y el uso de bebidas cafeinadas o con alcohol pueden ser factores exacerbantes del insomnio. La depresión es una causa común de trastornos de sueño en los ancianos y suele presentarse antes de que la depresión sea clínicamente evidente. Una de las manifestaciones principales es el despertar temprano por las mañanas. Aproximadamente el 32% de los pacientes con EP padecen insomnio al menos una vez durante la evolución de su enfermedad.

Para tratar el insomnio, el primer paso es reafirmar la buena higiene del sueño, con una agenda estandarizada para ir a dormir y levantarse, regulación del tiempo que se pasa en la cama, minimizar el consumo de cafeína, alcohol y tabaco al final del día, así como evitar las siestas diurnas. Para los pacientes que tienen problemas para mantener el sueño es importante tratar la nicturia, utilizar sábanas de satin para mejorar la movilidad y considerar el uso de melatonina o sedantes (tanto benzodiacepinas como no benzodiacepinas). Si el paciente tiene deterioro cognoscitivo y sobre todo si presenta alucinaciones, es posible que se beneficie de una dosis nocturna de quetiapina. Hasta el 80% de los pacientes pueden mejorar sus patrones de sueño mediante la evaluación y adecuación de la higiene del sueño.²⁶ En casos donde el problema sea transitorio se pueden utilizar benzodiacepinas durante períodos cortos.

El tratamiento farmacológico del insomnio en pacientes con EP es complejo, debido a que los medicamentos utilizados para combatirlo tienen frecuentes efectos colaterales indeseables. La quetiapina es un medicamento antipsicótico atípico con efectos hipnóticos incluso en sujetos normales y tiene la ventaja de que no empeora los síntomas motores de la EP. Con esto en mente, Juri y sus colaboradores se propusieron evaluar el uso de quetiapina para mejorar la calidad del sueño en una población de pacientes con EP sin comorbilidades psiquiátricas importantes. Con este fin reclutaron 14 pacientes con EP que habían presentado insomnio durante al menos 3 días a la semana durante más de 3 meses; excluyeron a los pacientes con demencia, depresión, alucinaciones, apnea obstructiva del sueño, con enfermedad renal, hepática o cardíaca, o que hubieran recibido previamente neurolépticos, modafinil o estimulantes. Para evaluar a los pacientes utilizaron el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), la escala de somnolencia diurna de Epworth (ESS) y la porción motora del UPDRS, además

revisaron la presencia de ortostatismo en cada visita. Más del 70% de los pacientes utilizaban agonistas dopaminérgicos. La principal causa del insomnio fue la fragmentación del sueño.

La calificación del PQSI mejoró de manera significativa entre el inicio del estudio y la visita al final del tercer mes. La latencia del sueño se redujo de 82 minutos en la primer visita hasta 28 minutos en la cuarta visita. La calificación de la ESS mejoró sustancialmente en este mismo período. Cabe la pena resaltar que no existió relación alguna entre la respuesta terapéutica y la dosis de levodopa o de agonista dopaminérgico recibido. La dosis promedio de quetiapina que los pacientes recibían al final del estudio fue de 31.9 mg. No hubo cambios importantes en la calificación motora del UPDRS. Ningún paciente reportó síntomas de ortostatismo ni se detectaron cambios en la presión arterial. Se encontró reducción de la latencia de sueño, aumento del tiempo total de sueño y mejoría de la eficiencia del sueño sin los efectos colaterales cognoscitivos o anticolinérgicos que se presentan normalmente con benzodiacepinas o antidepresivos tricíclicos.

Este estudio mostró la eficacia de una dosis pequeña nocturna de quetiapina para el tratamiento de insomnio en pacientes con EP, sin empeorar el desempeño motor de los pacientes. No se conoce con certeza el mecanismo por el que la quetiapina aumenta la calidad del sueño, pero se sospecha que el bloqueo dopaminérgico selectivo puede afectar la organización del sueño. Los autores creen que la somnolencia diurna de los pacientes con EP refleja, al menos parcialmente, la pobre calidad de sueño. Un hallazgo interesante fue el incremento en la incidencia del síndrome de piernas inquietas, que se presume sea efecto secundario del bloqueo dopaminérgico.²⁷

Finalmente, en pacientes seleccionados se deberá evaluar la presencia de apnea obstructiva del sueño, incluso en aquellos que no son obesos, ya que los trastornos del sueño relacionados con la respiración incrementan su prevalencia con la edad y estos trastornos se asocian con aumento en la mortalidad de los pacientes. No olvidemos que la obstrucción de las vías aéreas o la disfunción pulmonar restrictiva tienen una alta prevalencia en pacientes con EP. A esto hay que agregar los efectos primarios de la EP o de los fármacos en la ventilación, como la discinesia respiratoria inducida por L-dopa.²⁸ La prevalencia de la apnea

obstructiva del sueño en este grupo de pacientes va del 20% al 31%, aunque existen reportes de que la apnea no es más común en los pacientes con EP que en los controles.²⁹

Hipersomnolencia diurna

La etiología de la somnolencia diurna excesiva en los pacientes frecuentemente es multifactorial: puede deberse al insomnio, a efectos colaterales de medicamentos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos) o a otros medicamentos, e incluso ser consecuencia de depresión o demencia. Otra de las causas de sueño interrumpido o de mala calidad en los pacientes con EP es el síndrome de piernas inquietas.

Existen varios grados de hipersomnolencia diurna, desde la somnolencia intermitente leve hasta los episodios involuntarios y abruptos de dormir, que pueden afectar las actividades de la vida diaria y reducir la independencia funcional de los pacientes. Los reportes en la literatura sobre los problemas de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson utilizan términos variados. Homann y sus colegas se dieron a la tarea de tratar de estandarizar las definiciones de varios términos, encontrando principalmente tres términos recurrentes sobre el sueño en los pacientes: ataque, episodio y evento. Se define un "ataque de sueño" como hipersomnolencia avasalladora que ocurre con tanta precipitación que no permite tomar medidas precautorias. Un "episodio de sueño" fue definido como un inicio irresistible de somnolencia no súbita, con suficiente aviso previo como para tomar precauciones y evitar accidentes. Un "evento de sueño" fue definido como la ocurrencia de somnolencia sin que esta fuera irresistible ni súbita.³⁰ A pesar del esfuerzo estructurado de estos investigadores por estandarizar estos términos, la literatura por lo general se refiere a ellos en conjunto como "hipersomnolencia diurna".

La primer señal alarma sobre la relación entre los fármacos dopaminérgicos y los ataques de sueño se lanzó en 1999 cuando el instituto americano de prácticas seguras de prescripción advirtió que el pramipexol había sido asociado con reportes de ataques de sueño súbitos durante las actividades de la vida diaria, tales como comer, platicar o conducir un automóvil. En enero de 2004, la compañía farmacéutica Eli Lilly advirtió de problemas semejantes con pergolida. En

aquel entonces, recomendaban el postergar la conducción de vehículos automotores hasta haber recibido el medicamento por un período prolongado, y estar seguros de cómo reaccionarían al mismo.³¹

Fruch y sus colaboradores resumieron las experiencias de nueve pacientes con EP en tratamiento con pramipexol o ropirinol, que habían sufrido ataques repentinos de sueño al volante. Al revisar los antecedentes de estos pacientes se constató que todos presentaban un estado cognoscitivo normal, tenían historial inmaculado como conductores y no tenían antecedentes de trastornos del dormir. Los sujetos tenían en promedio 7 meses de tomar pramipexol a una dosis de 2.9 mg/día antes de presentar el ataque de sueño al volante. En el momento del accidente, la mayoría recibía además levodopa-carbidopa y ninguno tomaba más de 3 fármacos para la EP.³²

Happe y Berger reportan la asociación de agonistas dopaminérgicos con hipersomnolencia diurna, problemas de sueño y disminución de la calidad de vida en pacientes con EP. Estos autores dividieron a los pacientes en tres grupos: los que recibían agentes dopaminérgicos ergolínicos, agonistas dopaminérgicos no ergolínicos y aquellos que no recibían agonistas dopaminérgicos. La prevalencia de hipersomnolencia excesiva fue más alta en ambos grupos dopaminérgicos (11.9% y 9.1%) que en los pacientes que no toman agonistas dopaminérgicos (4.5%). La prevalencia de hipersomnolencia excesiva se incrementó hasta 25% en pacientes que recientemente habían iniciado el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. No existió asociación de la dosis de levodopa que los pacientes recibían con la hipersomnolencia diurna ni con las alteraciones del sueño.³³

Existen al menos otros 128 reportes de pacientes con ataques de sueño repentinos asociados al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, en casi todos los casos, al reducir la dosis o retirar completamente el agonista dopaminérgico se resolvieron estos eventos de sueño. En una encuesta prospectiva de sueño realizada en 638 pacientes con EP funcionales y sin déficits cognoscitivos los autores encontraron que 51.3% de los pacientes presentaban hipersomnolencia diurna, representando el 50.7% de los pacientes que manejaban un vehículo automotor con regularidad. La incidencia de “ataques de sueño” en pacientes conductores fue de 10.6% en pacientes que recibían levodopa, 26.7%

en los que recibían ropirinol, 9.1% en los que recibían pramipexol y 13.5% en los que recibían pergolida. En otra encuesta realizada en un número todavía mayor de pacientes con EP (2,952 pacientes) que se encontraban recibiendo tratamiento con agonistas dopaminérgicos, se encontró que el 19.6% de los mismos reportaron ataques de sueño. El 11.2% (331 pacientes) nunca había presentado avisos o sintomatología previa que pudiera advertir sobre la incidencia de trastornos de sueño. Al entrevistar a estos 331 pacientes se confirmó la presencia de ataques de sueño durante las diversas actividades de la vida diaria en 177 de los mismos (53.5%). En esta cohorte de pacientes se documentó por primera vez que la monoterapia con levodopa representaba un riesgo significativamente menor de presentar ataques de sueño. La prevalencia de ataques de sueño fue de 1.4% en los pacientes que no recibían levodopa ni agonistas dopaminérgicos, de 2.9% en los pacientes que recibían monoterapia con levodopa, de 5.3% en los que recibían monoterapia con algún agonista dopaminérgico, de 7.3% en los que recibían un agonista dopaminérgico además de levodopa, y de 9.2% en pacientes que recibían terapia de combinación con más de un agonista dopaminérgico.³⁴

Razmy y sus colaboradores realizaron un estudio interesante, donde utilizando polisomnografía compararon el nivel de somnolencia de pacientes con EP que recibían diferentes agonistas dopaminérgicos. A pesar de que ellos no estudiaron directamente la presencia de ataques de sueño, encontraron que existía correlación entre la dosis dopaminérgica total y la latencia de sueño.

A pesar de los numerosos reportes, no existen estudios clínicos bien diseñados que hayan comparado la incidencia de ataques de sueño (o de alteraciones en la calidad del mismo) entre pacientes con EP que reciben tratamiento y pacientes sin tratamiento. Además, ninguno de los factores que podrían generar confusión en los resultados de los estudios ha sido controlado en los ensayos clínicos, como la edad, la dosis del agonista dopaminérgico y la presencia de medicamentos concurrentes. Una manera de medir el grado de hipersomnolencia diurna es la escala de somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés).³⁵

Uno de los estudios que argumentan que los agonistas dopaminérgicos son la principal causa de la hipersomnolencia diurna es el de Kaynak y sus colabora-

dores. En obvio contraste con la teoría propuesta por Chaudhuri y colaboradores de que los procesos degenerativos que provocan las alteraciones del sueño en pacientes con EP son independientes de los que provocan los síntomas motores, los autores de este trabajo sugieren que la hipersomnolencia diurna no se encuentra presente antes de la institución de tratamiento dopaminérgico en los pacientes con EP, sino hasta después del mismo, y aún más, proponen que el grado de alteración en el patrón normal de sueño es directamente proporcional con la dosis de levodopa utilizada. Los autores alcanzaron esta conclusión después de estudiar 15 pacientes con polisomnografía y escalas clínicas antes y después de la institución de tratamiento con fármacos dopaminérgicos. La evaluación demostró que el uso de dopaminérgicos aumentó el porcentaje de tiempo que los pacientes permanecían en las primeras dos etapas de sueño. Después del tratamiento con agentes dopaminérgicos también aumentó la calificación de la escala de somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) y disminuyó el promedio del resultado de la prueba múltiple de latencias de sueño (MSLT, por sus siglas en inglés), indicativos subjetivo y objetivo de somnolencia diurna.

Sin embargo, al analizar detenidamente los resultados obtenidos por este grupo de estudio, nos damos cuenta que incurren en inconsistencias y quizás incluso en conclusiones infundadas. Por ejemplo, en este estudio, el 46.6% de los pacientes calificaron su calidad de sueño como insatisfactoria (PSQI > 5) antes del tratamiento, y no obstante, los autores no otorgan la cifra de los pacientes con sueño insatisfactorio después del tratamiento, sino que simplemente mencionan que "empeoraron". También reconocen que ni la calificación total ni la parcial de los componentes del PSQI se correlaciona con las variables objetiva ni subjetivas de sueño ni con las variables clínicas ni antes ni después del tratamiento. En contra de la presunción de que el tratamiento con agentes dopaminérgicos es el causante único de la hipersomnolencia diurna está el resultado de los análisis de regresión múltiple, donde los autores reconocen que la duración del tratamiento no explica la variabilidad de la ESS. Estos datos aparentemente se encuentran en conflicto con las conclusiones del artículo, pues si la duración del tratamiento no afecta la ESS, ¿cómo se puede aseverar que el tratamiento es el causante de la somnolencia?, ¿o es que el escaso tiempo de seguimiento no permitió observar cambios en la ESS por la duración

del tratamiento? Otro problema que surge al leer con detenimiento el artículo es que el empeoramiento en la hipersomnolencia diurna experimentado por los pacientes con EP que participaron en este estudio es insignificante clínicamente, por más que tenga significado o importancia estadística.

Durante la evaluación polisomnográfica, se encontró una tendencia hacia el incremento del tiempo total de sueño, así como en la eficacia y continuidad del mismo. También documentaron que el porcentaje de sueño de ondas lentas y REM no cambiaron después del tratamiento con agentes dopaminérgicos. Esto, aunado a que no se encontraron correlaciones entre las escalas MLST y las variables clínicas después ni antes del tratamiento, nos llevan a poner en tela de juicio las conclusiones que ofrecen los autores. Vale la pena recalcar que los hallazgos de este artículo muestran que el sueño nocturno permanece relativamente inalterado en etapas tempranas de la enfermedad, y que el tratamiento dopaminérgico no produce efectos marcados sobre el mismo, por lo que la hipersomnolencia diurna aparentemente no está relacionado con un pobre sueño nocturno, sino que más bien pudiera tratarse de otro elemento clínico que documente el proceso degenerativo continuo de la EP. Otro hallazgo interesante es que el tratamiento dopaminérgico aparentemente incrementó la frecuencia del síndrome de piernas inquietas, lo que pudiera estar relacionado más con el proceso degenerativo subyacente que con la respuesta al tratamiento, pues normalmente los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección para el síndrome de piernas inquietas.³⁶

Por otra parte, existen estudios con períodos mayores de seguimiento que demuestran que los agonistas dopaminérgicos no son la única causa de la hipersomnolencia diurna, como el realizado por Möller y sus colaboradores en Alemania e Italia. En este estudio de 354 pacientes con EP los autores evaluaron la eficacia y seguridad a largo plazo (más de 4 años) del uso de pramipexol. El 1.7% de los pacientes que recibieron pramipexol reportó somnolencia, comparada con el 2.2% de los pacientes en el grupo placebo. Una vez que terminó la fase de doble ciego, en el estudio a "etiqueta abierta", la somnolencia diurna fue observada en el 2.7% de los pacientes. No se reportaron accidentes automovilísticos como consecuencia de esta somnolencia diurna. En ninguno de los casos se asoció la somnolencia con la discontinuación prematura

del medicamento. El estudio concluye que a pesar de los reportes de hipersomnolencia diurna relacionados con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, en este estudio de seguridad a largo plazo no existió diferencia en las bajas tasas de somnolencia en ambos grupos en estudio.³⁷

Debido a que la causa de la hipersomnolencia diurna en pacientes con enfermedad de Parkinson aún no queda clara, Shpirer y sus colaboradores, de la universidad de Tel Aviv, se dieron a la tarea de tratar de identificar los factores que pudieran estar asociados con ella. Algunos estudios previos habían identificado que existía relación entre la hipersomnolencia diurna y el mal sueño nocturno, otros con la inmovilidad diurna, y aún otros referían la asociación entre el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y la hipersomnolencia diurna.

Shpirer estudio 46 pacientes con EP y los comparó con 30 sujetos sanos (controles) que habían sido elegidos entre los familiares de los pacientes con parkinson. Encontraron que los pacientes con EP presentaban un mayor grado de somnolencia (medida mediante la ESS), que el tiempo total de sueño se encontraba disminuido, su eficacia de sueño era menor y tenían una etapa 2 del sueño más prolongada que los controles. El 50% de los pacientes con parkinson presentaba hipersomnolencia diurna. Los autores no encontraron correlación entre la hipersomnolencia diurna y las características clínicas de los pacientes, además tampoco encontraron correlación entre la duración de los períodos de somnolencia diurna y los índices polisomnográficos del sueño. No encontraron correlación entre las calificaciones de la ESS y las latencias múltiples de sueño. Uno de los hallazgos más interesantes de este estudio fue que los pacientes con hipersomnolencia diurna presentaban un índice de apneas y de movimientos periódicos de las extremidades mayores que los pacientes sin somnolencia diurna, sin que estas diferencias alcanzaran significado estadístico. Es posible que la apnea obstructiva del sueño contribuya a la somnolencia diurna de los pacientes con EP, dado que la somnolencia diurna fue mayor en los pacientes con EP que además presentaban AOS; sin embargo, debido a la pobreza de los datos recogidos al respecto, los autores de este estudio no pudieron formar conclusiones sobre la contribución de la AOS a la hipersomnolencia diurna en pacientes con EP.³⁸ Tampoco se encontraron diferencias entre la somno-

lencia diurna de los pacientes que recibían tratamiento con levodopa y aquellos que recibían agonistas dopaminérgicos, a diferencia de otros estudios previos, que reportaban una mayor relación de todos los agonistas dopaminérgicos con la incidencia de hipersomnolencia diurna. Lo que sí encontraron Shpirer y sus colegas, fue que los pacientes tratados con clonazepam tenían una menor incidencia de somnolencia diurna que los pacientes que no lo recibían, quizás en relación con la mayor incidencia de movimientos periódicos de las extremidades en los pacientes con somnolencia; aunque cabe resaltar que la incidencia de movimientos periódicos de las extremidades fue la misma en los pacientes con EP que en los controles. Autores previos encontraron que los pacientes con hipersomnolencia diurna tenían mayor grado de discapacidad y presentaban una mayor frecuencia de trastornos cognoscitivos.³⁹

En resumen, la incidencia reportada de ataques de sueño en pacientes que reciben agonistas dopaminérgicos es de 3.8-9.2%, y la prevalencia de hipersomnolencia diurna excesiva en el mismo grupo de pacientes ha sido de 10-30%. No se ha demostrado una relación concluyente entre la presencia de hipersomnolencia diurna (eventos o episodios de sueño) y la presencia de ataques de sueño; sin embargo, la presencia de una alta calificación en la escala de somnolencia de Epworth ha mostrado tener una alta sensibilidad (>71%) para predecir ataques de sueño. Se han identificado otros factores de riesgo, como una alta dosis de agonistas dopaminérgicos, la utilización simultánea de sedantes, la presencia de apnea obstructiva del sueño, y malos hábitos de higiene del dormir. En algunos casos, se puede recomendar el uso de algún agente farmacológico que facilite el estado de vigilia.⁴⁰

Chaudhuri y sus colaboradores sugirieron que la ESS no es suficientemente específica para la EP, así que desarrollaron una escala diseñada para evaluar la calidad del sueño específicamente en pacientes con EP (PDSS, por sus siglas en inglés) y la validaron en dos poblaciones distintas de enfermos con EP. La PDSS es una escala de 15 elementos que pueden calificarse con un rango de 0 a 10, dando una calificación de entre 0 y 150 que ha demostrado una alta consistencia interna (alfa de Cronbach de 0.8) sin que las respuestas de un reactivo estén condicionada por las respuestas a los reactivos previos (medida mediante la correlación rho de Spearman). Mediante esta escala se identificaron 3

factores como los responsables de más del 80% de las alteraciones en el sueño: la calidad global del sueño nocturno, sensaciones anormales / incomodidad en la cama, y un estado hipodopaminérgico nocturno. Al no existir correlación entre la calificación del PDSS y la edad, la duración o severidad de la enfermedad, el estado cognoscitivo, la discapacidad ni la presencia de complicaciones crónicas, los autores sugieren que esta falta de correlación indica que los cambios que provocan síntomas motores o cognoscitivos y los cambios que provocan trastornos del sueño siguen un curso independiente.⁴¹

Otro grupo de autores criticó la PDSS porque solamente toma en cuenta el sueño nocturno y no la somnolencia diurna. El equipo de Martínez y colaboradores se dieron a la tarea de evaluar una segunda escala de sueño específica para pacientes con EP que evaluara además de la calidad del sueño nocturno, la somnolencia diurna, la SCOPA-Sleep (siglas en inglés de Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Sleep). En este estudio compararon la validez de las mediciones de la SCOPA-Sleep con la PDSS y con otras mediciones de calidad de vida y severidad de afección de la enfermedad.

Un defecto de diseño del estudio es que, respecto a la eficacia de la SCOPA-Sleep para detectar trastornos de sueño, solamente revisaron la consistencia interna y la validez externa con otras escalas, pero no utilizaron las pruebas que se pudieran considerar el estándar de oro, como las pruebas múltiples de latencia del sueño o la polisomnografía estándar. La consistencia interna es uno de los atributos de fiabilidad de una medida, esta propiedad se basa en la homogeneidad de los ítems que la componen. La validez establece si un instrumento realmente mide aquello que pretende medir. La validez de constructo se refiere a la evidencia que permite una interpretación de las puntuaciones conforme a las implicaciones teóricas asociadas con el constructo objeto de medida. Se denomina validez convergente a la correlación con otras medidas aceptadas para el mismo constructo o constructos relacionados, y validez divergente cuando la relación se establece con otras variables que miden constructos diferentes. Por validez discriminativa se entiende la capacidad de la escala para detectar diferencias, en un punto en el tiempo, entre grupos de pacientes con diferente grado de afectación.⁴² En los resultados, los autores encontraron una alta consistencia interna

de las diferentes subescalas de la SCOPA-Sleep, sin embargo resulta preocupante que la validez externa de las mediciones respecto a la somnolencia diurna (uno sólo de los 4 aspectos de los trastornos del sueño en los pacientes con EP, aunque uno de los más importantes) resultaran deficientes, específicamente provocando déficit de la validez de convergencia de la somnolencia diurna.

El tratamiento de la hipersomnolencia diurna comienza con la suspensión de los medicamentos que causan somnolencia, continúa con el incremento de las actividades diurnas y la práctica de una buena higiene del sueño, y termina finalmente en algunos casos con la adición de modafinil o metilfenidato al arsenal farmacológico del paciente.⁴³

A este respecto, Ondo y colaboradores evaluaron la eficacia del modafinil para el tratamiento de la hipersomnolencia diurna en pacientes con enfermedad de Parkinson. El modafinil es un agente promotor del estado de despierto que fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la narcolepsia pero que ha demostrado potencial para mejorar el estado de despierto en varias enfermedades neurológicas, entre ellas la enfermedad de Parkinson. El mecanismo de acción no queda completamente claro debido a que el medicamento tiene poca afinidad para la mayoría de los receptores de neurotransmisores, incluyendo a la dopamina; la mayor cantidad de captación del modafinil sucede en la amígdala y en la porción anterior del hipotálamo, incluyendo al núcleo tuberomamilar. No hubo cambios significativos en los punto de eficacia primaria ni secundaria al final del estudio en el grupo de estudio. No obstante, existió una tendencia no significativa a un menor grado de empeoramiento en los resultados de las pruebas de latencias múltiples de sueño entre los pacientes que recibieron modafinil. El medicamento fue bien tolerado por los pacientes.⁴⁴

Los resultados de este estudio contrastan con los resultados de otros dos estudios controlados que habían reportado una mejoría importante en la escala de somnolencia de Epworth en pacientes con hipersomnolencia diurna y enfermedad de Parkinson; sin embargo estos otros estudios tuvieron menos pacientes, duraron menos y fueron de un diseño distinto, con grupos cruzados de tratamiento, aunque utilizaron dosis menores de modafinil. Otra diferencia importante es que el efecto del placebo fue mayor en el estudio

de Ondo, posiblemente relacionado a la dosificación de dos tabletas al día. Un hallazgo interesante en el estudio de Ondo es que la gravedad de la hipersomnolencia diurna en los pacientes con Parkinson fue semejante a la de los pacientes con narcolepsia.

De manera más reciente, y ante los efectos a lo sumo modestos del modafinil para el tratamiento de este cuadro clínico, Ondo y sus colaboradores investigaron la eficacia del oxibato de sodio para el tratamiento de la hipersomnolencia diurna en los pacientes con EP. El oxibato de sodio es una sustancia aprobada por la FDA de los EE.UU. para el tratamiento de la cataplejía y de la hipersomnolencia diurna en pacientes con narcolepsia. Las consecuencias de la hipersomnolencia diurna son en ocasiones difíciles de separar de la fatiga, el letargo y la depresión, todas ellas complicaciones también frecuentes en los pacientes con EP. Por esta razón Ondo y sus colaboradores utilizaron también escalas para medir la fatiga como mediciones secundarias en los pacientes de este estudio. Se seleccionaron pacientes con una calificación mayor a 10 en la ESS que no presentaban trastornos de respiración durante el sueño (en una polisomnografía inicial) para realizar mediciones subjetivas y objetivas antes y después del tratamiento con oxibato de sodio (en dosis crecientes de 3 a 9 gramos por la noche) durante seis semanas.

Los autores incluyeron 30 pacientes, de los cuales solamente 27 completaron el estudio. La dosis promedio de oxibato de sodio fue de 7.8 gramos por noche. En las mediciones subjetivas, los autores encontraron que la ESS mejoró de 15.6 a 9.0, la calificación del inventario de calidad de sueño de Pittsburgh mejoró de 10.9 a 6.6, y la calificación de la escala de severidad de la fatiga mejoró de 42.9 a 36.3. De las mediciones objetivas en la polisomnografía, el promedio de tiempo de sueño profundo (de ondas lentas) casi se duplicó, se incrementó de 41.3 a 78 minutos, al mismo tiempo que disminuía el tiempo de sueño REM. Todos estos cambios fueron estadísticamente significativos.

No obstante que hubo mejoría en parámetros objetivos y subjetivos de la calidad de sueño, el incremento del tiempo de sueño profundo no se correlacionó con la reducción de la ESS. Un potencial problema del oxibato de sodio es que los pacientes presentaron un incremento (casi del doble) del índice de hipopneas y apneas estadísticamente significativo, del cuál se

desconoce el impacto clínico. Los autores concluyen que el oxibato de sodio administrado dos veces por la noche mejora la somnolencia diurna excesiva y la fatiga en pacientes con EP. Uno de los problemas del tratamiento con el oxibato de sodio es que debido a su extremadamente corta vida media, sus efectos clínicos son también de escasa duración, de entre 2.5 y 4 horas, lo que resulta en la necesidad de administrar dos dosis cada noche a los pacientes, interrumpiendo por tanto el sueño nocturno. Otra de las desventajas del oxibato de sodio es que se deriva de la llamada "droga de la violación durante la cita", y tiene potencial de abuso, sobre todo si se mezcla con alcohol, por lo que su venta está restringida, e incluso es ilegal en algunos países.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual actúa el oxibato de sodio en la hipersomnolencia diurna. Se ha hipotetizado que disminuye la somnolencia diurna mediante su efecto en la fragmentación del sueño, sin embargo, otras medidas que disminuyen la fragmentación del sueño en pacientes con EP (por ejemplo, la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico) no han mostrado mejorar la hipersomnolencia diurna. Otra teoría es que el oxibato de sodio nocturno no puede resultar en un estado de vigilia de rebote, pues su vida media corta permite que para la mañana siguiente a su administración se hayan perdido por completo los efectos del fármaco, lo que permite el incremento de la liberación de dopamina y norepinefrina almacenadas durante la noche, lo que contribuiría al estado de vigilia que se observa en estos pacientes.⁴⁵

En aquellos pacientes que también presentan síndrome de piernas inquietas, algunos autores sugieren agregar agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada solamente antes de dormir, o considerar el uso de gabapentina, opioides o benzodiacepinas.⁴⁶ A este respecto existe un estudio que recomienda no utilizar agentes dopaminérgicos, pues encontró que la administración nocturna de pergolida empeoró la actividad y calidad del sueño, y se asoció a un incremento en la frecuencia de efectos adversos.

Cornella y sus colaboradores habían observado que una de las quejas más comunes de los pacientes eran los despertares nocturnos frecuentes a causa de los síntomas de la EP. Dado que la administración nocturna de levodopa mejora de manera transitoria los

síntomas y que el pergolide es un agonista dopamínérgetico de acción prolongada que se ha asociado con cierta hipersomnolencia, estos autores aventuraron la hipótesis de que el uso nocturno de pergolide podría mejorar la fragmentación nocturna del sueño en pacientes con EP. Con el fin de estudiar esta teoría reclutaron a 30 individuos, de los que finalmente analizaron solamente a 22 durante 6 semanas (el resto no dió consentimiento para su participación en el estudio o se retiraron antes de finalizar el mismo por efectos colaterales del tratamiento o enfermedad concurrente). Después del tratamiento, el grupo de pergolide mostró una reducción de la eficacia del sueño de aproximadamente 7% (contra una reducción del grupo placebo de 0.6%). El índice de movimiento y fragmentación de sueño empeoró 4 escaños en el grupo de pergolida, mientras que en el grupo placebo mejoró 1 escaño. No existieron cambios en la calificación del UPDRS en ninguno de los grupos. Del grupo de pergolida se retiró el 28% de los sujetos antes del fin del estudio, y el 90% de los participantes presentó al menos un efecto adverso, mientras que en el grupo placebo no hubo bajas y solamente el 33% presentaron al menos un efecto adverso. Una de las debilidades del estudio de Cornella es que el aparato utilizado para medir la actividad motora durante el sueño no posee la capacidad de diferenciar entre la actividad nocturna causada por despertares recurrentes y la actividad causada por otros trastornos del sueño, como el trastorno de comportamiento del sueño REM, el síndrome de movimientos periódicos de las piernas o el síndrome de apnea obstructiva del sueño.⁴⁷

Trastorno conductual del Sueño MOR

Entre el 15% y el 47% de los pacientes con EP presentarán en algún momento el trastorno de comportamiento asociado al sueño de movimientos oculares rápidos (RBD, por sus siglas en inglés), y en algunos pacientes puede incluso preceder a la aparición de síntomas motores. El RBD consiste en comportamiento vigoroso y potencialmente dañino que ocurre durante la fase del sueño no-MOR, y que normalmente representa la "actuación" de sueños violentos y vívidos. Los pacientes a menudo reportan una fase prodromica, durante la cual existe habla y movimientos de las extremidades durante el sueño que se presentan meses o años antes del RBD.

La estructura global del sueño es normal, pero existe persistencia del tono muscular (registrado me-

diante electromiografía) durante el sueño MOR. La fisiopatología involucra la depresión funcional (o la destrucción) de las estructuras del tallo cerebral que son responsables de la atonía que normalmente se presenta durante el sueño MOR; existe disminución de la actividad de las estructuras serotoninérgicas o noradrenérgicas responsables de la inhibición de la actividad física muscular. El clonazepam es un tratamiento efectivo en hasta el 90% de los pacientes a dosis bajas. En algunos casos se puede usar desipramina, aunque no se puede intercambiar con otros antidepresivos tricíclicos, pues como clase tienden a exacerbar el RBD. Los inhibidores de la MAO (v.g., la selegilina) también puede empeorar el RBD.⁴⁸ Es posible que estos pacientes se beneficien de clonazepam, pramipexol o melatonina por la noche.⁴⁹ Al respecto, una revisión en vías de publicación realizada por Iranzo y colaboradores muestra la gran proporción de pacientes con RBD clasificado como idiopático inicialmente que evolucionan posteriormente a una de tres enfermedades: EP, Atrofia de sistemas múltiples y Demencia con cuerpos de Lewy; el rasgo que todas ellas comparten es la presencia de parkinsonismo. Iranzo propone que el RBD sea establecido como un marcador subrogado inicial de estas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, que no está directamente causado solamente por inclusiones anormales de alfa-sinucleína ni solamente por la deficiencia del sistema dopamínérgetico nigroestriatal.⁵⁰

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno de movimiento común del que se comprende muy poco y que puede interrumpir el sueño reparador. Se caracteriza por sensaciones incómodas y preocupantes en las extremidades, sobre todo en las inferiores, que solamente se ven aliviadas por el movimiento voluntario. Estas molestias se presentan de manera principal durante la inmovilidad, sobre todo a la hora de ir a dormir. De manera ocasional las molestias pueden presentarse en las extremidades superiores. A menudo los pacientes reportan la ocurrencia del síndrome durante viajes prolongados. Hasta el 15% de la población general experimentan SPI durante algún momento de la vida. El SPI deteriora el sueño y empeora de manera importante la calidad de vida, ya que al presentarse de manera predominante durante la noche e interrumpir el sueño, ocasiona somnolencia diurna, irrumpiendo en la vida laboral y social. Es

común que los pacientes con SPI presenten también depresión y trastorno por ansiedad.⁵¹

Hasta el 20.8% de los pacientes con EP también tienen síndrome de piernas inquietas (SPI), una incidencia mucho mayor que el de la de la población general. En el 68% de los pacientes, la EP precedió al desarrollo de SPI. La evidencia no apoya la noción de que el SPI sea un factor importante en la hipersomnolencia diurna que presentan los pacientes con EP. Ondo y sus colegas reportan que la presencia de SPI en este grupo de pacientes no se encuentra asociado con calificaciones más altas en la escala de somnolencia de Epworth.⁵²

Arnulf y sus colaboradores encontraron movimientos periódicos de las extremidades (MPE) en el 15% de los pacientes con EP, y concluyeron que los MPE no eran una causa significativa de somnolencia en el grupo de 54 pacientes que ellos estudiaron.⁵³ Sabemos que los pacientes con SPI presentan trastornos de la transmisión dopaminérgica central.⁵⁴ Es posible que el SPI resulte de la disminución de la función celular dopaminérgica secundaria a la deficiencia tisular de hierro, más que a la disminución de la población de células dopaminérgicas.

A pesar de que no se conoce con exactitud la causa última del SPI, se cree que se encuentra relacionado con anomalías en la acumulación y utilización de hierro en el cuerpo, lo cual a su vez se relaciona con disfunción dopaminérgica. El hierro es un cofactor esencial en la producción de dopamina en el sistema nervioso central. La evidencia obtenida mediante estudios de neuroimagen funcional sugiere que la disminución de la densidad de receptores dopaminérgicos D2 y el hipofuncionamiento de las vías dopaminérgicas nigroestriatales presinápticas contribuyen a la etiología del síndrome. En pacientes con hemodiálisis y en pacientes receptores de trasplante pulmonar se ha reportado la asociación entre hipercalcemia y SPI. Se ha demostrado cierta asociación genética con alteraciones en el cromosoma 12 y la presencia de SPI. En el 50% de los pacientes existen antecedentes familiares del síndrome.⁵⁵

El grupo internacional de estudio del síndrome de piernas inquietas ha formulado criterios estandarizados para realizar el diagnóstico del SPI, y estos incluyen:⁵⁶

- Necesidad irresistible de mover las piernas

- Esta necesidad empeora durante el descanso o la inactividad
- Esta necesidad mejora con actividades físicas como la caminata; y
- Esta necesidad es peor durante la tarde y la noche

Algunas características clínicas que apoyan el diagnóstico de SPI aún sin ser indispensables para el mismo, son los antecedentes familiares de SPI, la respuesta al tratamiento con agentes dopaminérgicos y la presencia de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) o la vigilia. Los diagnósticos diferenciales del SPI incluyen neuropatía periférica, calambres musculares, insuficiencia arterial o venosa, MPES, acatisia y el síndrome de piernas dolorosas y dedos gordos inquietos. Hasta el 85% de los pacientes con SPI presentarán de manera concomitante MPES. Diversos autores han observado que la mayoría de los síntomas del SPI se acompaña casi indefectiblemente de una disminución en los MPES. Cuando los MPES se presentan de manera aislada los pacientes no están conscientes de su presencia, sino que casi siempre estos movimientos son reportados por los compañeros de los pacientes o son demostrados durante un estudio de sueño.⁵⁷

El tratamiento del SPI incluye el remediar las causas subyacentes (deficiencia de hierro, insuficiencia renal, neuropatía, mielopatía, hiperparatiroidismo), identificar y discontinuar los agentes exacerbantes, estrategias no farmacológicas y finalmente fármacos. Algunas de las estrategias no farmacológicas más eficaces son la buena higiene del sueño, el ejercicio moderado y regular. Algunas técnicas de relajación han demostrado su eficacia para disminuir los síntomas del SPI como los baños calientes, la aplicación de vibración o masaje a las piernas, así como la bioretroalimentación. Algunos pacientes han reportado que la compresión intermitente de los aparatos profilácticos contra la trombosis venosa profunda otorgan alivio de los síntomas del SPI. Los fármacos utilizados para el tratamiento del SPI incluyen agentes de primera línea y de segunda línea.⁵⁸

1. Fármacos de primera línea

- 1.1. Agentes dopaminérgicos. No se deberá olvidar que los agentes dopaminérgicos se relacionan con trastornos del control de impulsos, como apuestas patológicas e hipersexualidad hasta en el 7% de los pacientes que los reciben.

- 1.1.1. Levodopa: es el más estudiado de los tratamientos para el SPI. Se prefiere utilizarlo durante períodos cortos de exacerbación sintomática, pues está relacionado con un fenómeno denominado "aumento", en el que la severidad del SPI se incrementa de manera proporcional a la duración del tratamiento, llegando en ocasiones incluso a persistir durante todo el día y a pesar de la actividad física. Este fenómeno es común y se presenta hasta en el 70% de los pacientes tratados con levodopa.
- 1.1.2. Ropirinol y pramipexol, que se relacionan con menor riesgo (menos de 30%) de "aumento" del SPI.
- 1.2. Gabapentina: agente de similaridad estructural al ácido gamma aminobutírico (no necesariamente un agonista gabaérgico) que puede ser útil en pacientes con hemodiálisis o en aquellos pacientes que perciben dolor más que incomodidad.
2. Fármacos de segunda línea
- 2.1. Benzodiacepinas, opioides, coadministración de suplemento de sulfato ferroso y vitamina C enteral o hierro dextrán endovenoso.

B).- TRASTORNOS DE LOS RITMOS CIRCADIANOS DEL SUEÑO

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño se asocian con el desacuerdo del patrón de sueño del paciente con la norma social deseada. Los ancianos tienen una tendencia natural para el avance de la fase del sueño (se acuestan y levantan más temprano). En estos pacientes no existe deterioro de la capacidad de dormir, sino que presentan el patrón de sueño más temprano que el resto de la población. En los ancianos, como en los jóvenes, el ciclo de sueño-vigilia es influenciado por la luz brillante. La luz incide a través de la retina y el haz retinohipotalámico sobre el núcleo supraquiasmático, alterando los ritmos circadianos. En la EP, la disfunción autonómica revela muchas alteraciones de los ritmos circadianos, incluyendo la pérdida del ritmo circadiano de la presión arterial, incremento en la variabilidad de la presión sanguínea y presencia de hipotensión posprandial.

El tratamiento de estas alteraciones consiste en seguir las reglas de una buena higiene del sueño, exposición a luz brillante durante el día, silencio y quietud por la noche, y la actividad física moderada durante el día.

Algunos autores incluso han propuesto el uso de melatonina. Los resultados de los estudios de melatonina y de fototerapia inicialmente parecieran contradictorios, pero cuando se revisan detenidamente, son más bien concordantes. La melatonina es una neurohormona producida por la glándula pineal durante la fase "oscura" del ciclo "día-noche" que puede cambiar los ritmos circadianos y producir efectos hipnóticos. Sabemos que la producción endógena de melatonina disminuye con la edad. Su síntesis y liberación pueden ser suprimidas de manera aguda mediante la exposición a luz brillante. Favorece el reentrenamiento del principal marcapaso circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático al ciclo de luz-oscuridad de 24 horas, actuando como una señal endógena de oscuridad. Se han reportado efectos benéficos de la melatonina en trastornos del ritmo circadiano del sueño. Catala encontró que la estimulación eléctrica del globo pálido interno puede alterar la secreción endógena de melatonina y actuar de manera conjunta con la luz ambiental para regular el ciclo de ritmos circadianos. En sujetos sanos normales, la glándula pineal comienza a secretar melatonina aproximadamente 16 horas después del despertar.⁵⁹

Dowling y colaboradores se propusieron comparar los efectos de dos dosis de melatonina y un placebo sobre el sueño, la somnolencia diurna y el nivel de funcionalidad en pacientes con EP que se quejaban de trastornos del sueño, para lo que reclutaron 40 sujetos con EP en quienes midieron la calidad del sueño mediante actigrafía, diarios de sueño y las escalas de somnolencia de Epworth, de Stanford, la escala de trastorno global del sueño, el UPDRS, la escala de Hoehn y Yahr, así como el índice de calidad del sueño de Pittsburgh. Con este fin escogieron una dosis farmacológica de melatonina que permitiera niveles plasmáticos de 10 a 1000 veces mayores que los niveles fisiológicos durante la primer hora de la administración, y que mantuviesen los niveles suprafisiológicos durante al menos ocho horas. No hubo efectos adversos o indeseables durante el protocolo de experimentación. Los autores encontraron mejoría estadísticamente significativa pero clínicamente incierta en el tiempo total de sueño (10 minutos) y en la apreciación subjetiva de la calidad del sueño. Un hallazgo interesante es que los sujetos experimentaban la somnolencia con menor intensidad a media mañana, y con mayor intensidad a la hora de levantarse y a media tarde.

En otro estudio independiente, Mendes Medeiros y colaboradores evaluaron la calidad subjetiva del sueño mediante el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y la somnolencia diurma mediante la escala de somnolencia de Epworth. Todos los sujetos además fueron sometidos a polisomnografía al inicio del estudio y al final del mismo. El estudio reclutó a 20 pacientes, de los cuales solamente 18 completaron el protocolo. Resulta interesante que a pesar de que todos los pacientes recibieron el diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson, los autores no utilizaron los criterios del UKPBB para la inclusión de pacientes en el estudio. Los pacientes recibieron cápsulas de placebo o de 3 miligramos de melatonina diariamente una hora antes de dormir por cuatro semanas.

La melatonina mejoró de manera significativa la calidad subjetiva del sueño, sin cambios en las anomalías registradas en la polisomnografía. Los autores observaron una tendencia a la mejoría del tiempo total de sueño en el grupo que recibió melatonina. La disfunción motora, las complicaciones del tratamiento y la hipersomnolencia diurna no mejoraron con el uso de melatonina. A pesar de que las medidas objetivas de calidad del sueño no cambiaron con el tratamiento con melatonina, existen reportes de que al menos en algunos trastornos del sueño (por ejemplo, en el insomnio) los criterios subjetivos son superiores a la polisomnografía para la diferenciación de individuos enfermos y controles sanos. Por tanto los autores de este estudio argumentan que la mejoría subjetiva en la calidad de sueño observada en estos pacientes podría ser clínicamente relevante para esta población.⁶⁰ Las diferencias con el estudio de Dowling (encontraron las mismas tendencias, pero no descartaron su importancia clínica), donde no se encontró mejoría en la eficiencia del sueño con el tratamiento, pueden deberse a que aquel utilizó un estudio que no es confiable para pacientes con trastornos de movimiento (la actigrafía) pues podría confundir la hipocinesia con sueño y los movimientos anormales con la vigilia.

Por otra parte, complementando la investigación sobre el efecto de la melatonina en los trastornos de los ciclos circadianos, al menos dos grupos han investigado el efecto de la fototerapia en la EP. La terapia con luz brillante ha sido propuesta como el tratamiento de elección para el trastorno afectivo de invierno, y también ha demostrado su eficacia en la depresión

general, en los trastornos circadianos de sueño y en los trastornos de sueño en pacientes con demencia. Se supone que la terapia con luz brillante estabiliza la secreción circadiana de la melatonina y mejora la función de las monoaminas en el sistema nervioso central. La liberación de la melatonina es inhibida por la exposición retinal a la luz y es estimulada durante la oscuridad, por lo que la melatonina puede considerarse un marcapasos cronológico que traduce las señales de luz/oscuridad al ciclo sueño/vigilia del organismo.

Estos autores encontraron, durante su revisión de la literatura, que los trastornos del sueño en la EP tienen un impacto negativo considerable en la calidad de vida. La melatonina tiene actividades antioxidantes, por lo que la disminución de la secreción de la misma con el envejecimiento podría estar involucrada en el desarrollo de distintas enfermedades neurodegenerativas.⁶¹ La melatonina suprime la liberación de dopamina en el SNC y tiene efectos antidopaminérgicos en el estriado⁶² (aunque cabría preguntarse si antagoniza los receptores D1, D2 o D2-like [D3,D4]). En algunos estudios incluso se habla de que la pinealectomía (que se considera tiene efecto antagonista de la melatonina) produce la disminución de los síntomas de parkinsonismo en modelos animales de la EP. Otros estudios mencionan que los pacientes con EP presentan niveles más elevados de melatonina que los controles, y que estos niveles regresan a la normalidad posteriormente a la estimulación del globo pálido interno.

Un grupo de investigadores de la universidad de Bonn,⁶³ analizaron los efectos de la terapia con luz brillante en los síntomas motores, la depresión y los trastornos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos autores teorizan sobre un efecto benéfico del antagonismo de melatonina en pacientes con EP, lo que explicaría un posible efecto benéfico de la terapia con luz brillante sobre la EP. Estas observaciones contrarrestan las de otros autores, como por ejemplo Dowling, quienes observaron cierto efecto benéfico de la melatonina en esta población de pacientes. Ahora, quizás el problema de la aparente contradicción entre estos dos hallazgos se deba solamente a una cuestión de enfoque, *verbi gratia*, es normal que el antagonismo de la melatonina durante la mañana suprime la liberación de esta hormona, y esto no impediría, sino que más bien facilitaría la diferenciación con la noche, cuando la liberación de la melatonina

aumentaría, mejorando por tanto el gradiente mañana-noche de la melatonina, favoreciendo entonces los efectos sobre el sueño nocturno de la melatonina.

Los treinta y seis pacientes incluidos en el estudio recibieron media hora de terapia con luz brillante por la mañana durante 15 días. La diferencia entre los grupos de tratamiento activo y placebo fue la intensidad de la iluminación, siendo de 950 lux en el placebo y 7,500 lux en el de tratamiento. La terapia con luz brillante mejoró leve pero significativamente el temblor, la depresión y la calificación de las porciones I, III y IV del UPDRS, sin tener efecto alguno en la calificación del UPDRS III ni en la somnolencia diurna. Cabe resaltar la posible similitud de este último dato (ausencia de cambios en somnolencia en el grupo de tratamiento) con la observación de Dowling que durante la mañana la somnolencia en su grupo de pacientes era menor, pero durante el atardecer y la noche volvía a aumentar.

C).- EFECTOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EP SOBRE EL SUEÑO

Selegilina

La selegilina es metabolizada a anfetaminas, puede trastornar el sueño y se asocia con un índice aumentado de despertares durante la noche.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos aumentan el alerta durante la noche y tienen efectos durante el día. La regulación del ciclo de sueño-vigilia es controlada parcialmente por el receptor muscarínico M1. El trihexifenidil incrementa el estado de alerta y disminuye el sueño REM.

Agonistas dopamínergicos

Los agonistas dopamínergicos incrementan la duración de la fase 1 del sueño y aumentan los episodios de despertar en controles sanos. Se cree que bajas dosis de medicamentos dopamínergicos tienen mayor riesgo de producir insomnio, mientras que las altas dosis producen somnolencia diurna. Los agonistas dopamínergicos pueden incrementar la actividad nocturna.

Inhibidores de la COMT

Aumentan la actividad dopamínergica, y puede incrementar inicialmente los efectos colaterales indesea-

bles de la L-DOPA, como los trastornos de sueño y las alucinaciones.

D).- OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN EL SUEÑO

Depresión

La depresión se presenta hasta en el 40% de los pacientes con EP y no se correlaciona con la edad ni con la duración o severidad de la enfermedad, sino con las dificultades para conciliar el sueño y con las interrupciones del sueño.

Psicosis

La psicosis puede afectar hasta el 20% de los pacientes con EP y trastornar aún más el patrón de sueño. La psicosis se vuelve más frecuente conforme se incrementa la edad y empeora el deterioro cognoscitivo. La clozapina es el fármaco de elección para la psicosis en pacientes con EP, pues además de ser eficaz, no empeora el parkinsonismo. Otra opción farmacológica es la quetiapina, que además no tiene el riesgo de causar discrasias sanguíneas.

Dolor

El dolor se encuentra asociado principalmente con la discinesia en los pies, y se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes con EP. Se trata con fármacos analgésicos. Existen reportes de que la acupuntura es útil para este particular.

Déficit cognoscitivo

La prevalencia de demencia en pacientes con EP es de casi un 70% en aquellos de más de 80 años de edad. Uno de los hallazgos más interesantes de Aarland y sus colaboradores es que los pacientes que desarrollan trastornos demenciales frecuentemente habían presentado alucinaciones previamente: concluyen que la presencia temprana de alucinaciones y la presentación predominantemente acinética en la EP se asocian con un aumento del riesgo de demencia. El tratamiento de los trastornos cognoscitivos en pacientes con EP consiste principalmente en inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. El donepezilo es útil en disminuir las síntomas psicóticos y las ilusiones patológicas.⁶⁴

Trastornos autonómicos

La mayoría de los pacientes con EP presenta en algún momento trastornos autonómicos. Algunos de estos están relacionados con el proceso normal de envejeci-

miento, mientras otros son específicos de la EP (como la disfagia y los paroxismos de sudoración). Incluso los medicamentos antiparkinsonianos pueden causar o agravar algunos otros (hipotensión ortostática, constipación, retención urinaria, etcétera). El tratamiento de estas manifestaciones es sintomático.

Nicturia

La necesidad frecuente de miccionar puede fragmentar el sueño. En pacientes con EP, el 80% tiene al menos dos episodios de nicturia por noche y el 33% micciona al menos tres veces por noche. La frecuencia de la nicturia aumenta conforme aumenta la severidad de la EP. Los fármacos anticolinérgicos pueden producir disfunción urinaria, y será necesario disminuir la dosis de tales medicamentos.

Pesadillas

Kumar reporta en su estudio que el 32% de los pacientes con EP tienen pesadillas. La incidencia de pesadillas se correlaciona con la etapa de Hoehn y Yahr, con una alta calificación en el UPDRS y con la dosis de L-dopa. El tratamiento de las pesadillas implica la reducción de los fármacos que favorecen la interrupción del

sueño REM, como los anticolinérgicos, los antidepresivos, la L-dopa y los agonistas dopaminérgicos.

Alucinaciones

Hasta el 40% de los pacientes con EP reportan la presencia de alucinaciones y estas frecuentemente están relacionadas con el RBD. Los pacientes con alucinaciones tienden a tener mayor grado de somnolencia diurna que los pacientes sin alucinaciones. Se ha descrito que la incidencia de las alucinaciones se incrementa de manera proporcional a la duración de la enfermedad. El tratamiento incluye clozapina y quetiapina.

V.- CONCLUSIONES

Los pacientes con EP frecuentemente se sienten temerosos y desprotegidos cuando el médico parece preocuparse solamente por su capacidad motora, pues lo que más afecta su calidad de vida son las manifestaciones no motoras de su enfermedad, siendo las más importantes las alteraciones del sueño. No las olvidemos, intentemos detectarlas y aminorar la carga de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- 1.- DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA DE LA REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, VIGÉSIMA SEGUNDA EDICIÓN.
- 2.- CHEN DK, CORDATO DJ, O'ROURKE F. MANAGEMENT FOR MOTOR AND NON-MOTOR COMPLICATIONS IN LATE PARKINSON'S DISEASE. *GERIATRICS* 2008;63:22-27.
- 3.- KARLSEN KH, LARSEN JP, TANDBERG E, MAELAND JG. INFLUENCE OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC VARIABLES ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY*. 1999;66:431-435.
- 4.- CHRISCHILLES EA, RUBINSTEIN LM, VOLKER MD, ET AL. LINKING CLINICAL VARIABLES TO HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PARKINSON'S DISEASE. *PARKINSONISM RELAT DISORD*. 2002;8:199-209.
- 5.- CHAUDHURI KR, HEALY DG, SCHAPIRA AHV. NON MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. *LANCET NEUROL* 2006;5:235-245.
- 6.- HAGELL P, NORDLING S, REIMER J ET AL (2002) RESOURCE USE AND COSTS IN A SWEDISH COHORT OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. *MOV DISORD* 17:1213-1220
- 7.- CHAUDHURI KR, MARTINEZ-MARTIN P, MCPHEE G ET AL. INTERNATIONAL MULTICENTER PILOT STUDY OF THE FIRST COMPREHENSIVE SELF-COMPLETED NONMOTOR SYMPTOMS QUESTIONNAIRE FOR PARKINSON'S DISEASE: THE NMSQUEST STUDY. *MOV DISORD* 2006;21:916-923.
- 8.- ADLER CH. NONMOTOR COMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE. *Movement Disorders* 2005;20:S23-S29.
- 9.- MARTÍNEZ-MARTÍN P, CUBO-DELGADO E, AGUILAR-BARBERÀ M, BERGARECHÉ A, ESCALANTE S, ROJO A, ET AL. ESTUDIO PILOTO SOBRE UNA MEDIDA ESPECÍFICA PARA LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:SCOPA-SUEÑO. *REV NEUROL* 2006;43:577-583.
- 10.- ANTONINI A, COLOSIMO C, MARCONI R, MORGANTE L, BARONE P. THE PRIAMO STUDY: BACKGROUND, METHODS AND RECRUITMENT. *NEUROL SCI* 2008;29:61-65.
- 11.- SHULMAN LM, TABACK RL, RABINSTEIN AA, WEINER WJ. NON-RECOGNITION OF DEPRESSION AND OTHER NON-MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE. *PARKINSONISM RELAT DISORD* 2002;8:193-197.
- 12.- BRAAK H, DEI TREDICI K, RUB U, DE VOS RA, JANSEN STEUR EN, BRAAK E. STAGING OF BRAIN PATHOLOGY RELATED TO SPORADIC PARKINSON'S DISEASE. *NEUROBIO AGING*. 2003;24(2):197-211.
- 13.- BRAAK H, BRAAK E. PATHOANATOMY OF PARKINSON'S DISEASE. *J NEUROI*. 2000;247(SUPPL 2):II3-II10.
- 14.- WOLCOVE N, ELKHOLY O, BALTZAN M, ET AL. SLEEP AND AGING: 1. SLEEP DISORDERS COMMONLY FOUND IN OLDER PEOPLE. *CMAJ* 2007;176(9):1299-304.

- 15.- KUMAR S, BHATIA M, BEHARI M. SLEEP DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE. *Mov Disord* 2002;17:775-81.
- 16.- RAJPUT V, BROMLEY SM. CHRONIC INSOMNIA: A PRACTICAL REVIEW. *AM Fam Physician* 1999;60:1431-8 [DISCUSSION: 1441-2].
- 17.- CORMAN B, LEGER D. SLEEP DISORDERS IN ELDERLY. *REV PRAT* 2004;54(12):1281-5.
- 18.- MONANE M. INSOMNIA IN THE ELDERLY. *J CLIN PSYCHIATRY* 1992;53(SUPPL):23-8.
- 19.- FOLEY DJ, MONJAN AA, BROWN SL, ET AL. SLEEP COMPLAINTS AMONG ELDERLY PERSONS: AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF THREE COMMUNITIES. *SLEEP* 1995;18:425-32.
- 20.- SCHMUTTE T, HARRIS S, LEVIN R, ET AL. THE RELATION BETWEEN COGNITIVE FUNCTIONING AND SELF-REPORTED SLEEP COMPLAINTS IN NONDEMENTED OLDER ADULTS: RESULTS FROM THE BRONX AGING STUDY. *BEHAV SLEEP MED* 2007;5(1):39-56.
- 21.- ANCOLI-ISRAEL S. EPIDEMIOLOGY OF SLEEP DISORDERS. *CLIN GERIATR MED* 1989;5:347-62.
- 22.- THORPY MJ, ADLER CH. PARKINSON'S DISEASE AND SLEEP. *NEUROL CLIN* 23 (2005) 1187-1208.
- 23.- GARCIA AD. THE EFFECT OF CHRONIC DISORDERS ON SLEEP IN THE ELDERLY. *CLIN GERIATR MED* 2008;24:27-38.
- 24.- DOWLING GA, MASTICK J, COLLING E, CARTER JH, SINGER CM, AMINOFF MJ. MELATONIN FOR SLEEP DISTURBANCES IN PARKINSON'S DISEASE. *SLEEP MEDICINE* 2005;6:459-466.
- 25.- OLANOW CW, WATTS RL, KOLLER WC. AN ALGORITHM (DECISION TREE) FOR THE MANAGEMENT OF PARKINSON'S DISEASE: TREATMENT GUIDELINES. *NEUROLOGY* 2001;56(SUPPL. 5):S1-S88. 1024.
- 26.- CHAN DKY INSOMNIA, IN: CHAN DKY, ED. CHAN'S PRACTICAL GERIATRICS. BROOKVALE, NSW, AUSTRALIA: BA PRINTING & PUBLISHING SERVICES;2006:200-204.
- 27.- JURI C, CHANA P, TAPIA J, KUNSTMANN C, PARRAO T. QUETIAPINE FOR INSOMNIA IN PARKINSON DISEASE: RESULTS FROM AN OPEN-LABEL TRIAL. *CLIN NEUROPHARMACOL* 2005;28:185-187.
- 28.- SABATE M, RODRIGUEZ M, MENDEZ E, ET AL. OBSTRUCTIVE AND RESTRICTIVE PULMONARY DYSFUNCTION INCREASES DISABILITY IN PARKINSON'S DISEASE. *ARCH PHYS MED REHABIL* 1996;77:29-34.
- 29.- FERINI-STRAMBI L, FRANCESCHI M, PINTO P, ET AL. RESPIRATION AND HEART RATE VARIABILITY DURING SLEEP IN UNTREATED PARKINSON PATIENTS. *GERONTOLOGY* 1992;38:92-8.
- 30.- HOMANN CN, WENZEL K, SUPPAN K ET AL. SLEEP ATTACKS IN PATIENTS TAKING DOPAMINE AGONISTS: REVIEW. *BMJ*. 2002; 324:1483-7.
- 31.- PLOWMAN BK, BOGGIE DT, MORREALE AP, SCHAEFER MG, DELATTRE ML, CHAN H. SLEEP ATTACKS IN PATIENTS RECEIVING DOPAMINE-RECEPTOR AGONISTS. *AM J HEALTH-SYST PHARM*. 2005; 62:537-40.
- 32.- FRUCHT S, ROGERS JD, GREENE PE ET AL. FALLING ASLEEP AT THE WHEEL: MOTOR VEHICLE MISHAPS IN PERSONS TAKING PRAMIPEXOLE AND ROPINIROLE. *NEUROLOGY*. 1999; 52:1908-10.
- 33.- HAPPE S, BERGER K. THE ASSOCIATION OF DOPAMINE AGONISTS WITH DAYTIME SLEEPINESS, SLEEP PROBLEMS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. *J NEUROL*. 2001; 248:1062-7.
- 34.- HOMANN CN, WENZEL K, SUPPAN K ET AL. SLEEP ATTACKS IN PATIENTS TAKING DOPAMINE AGONISTS: REVIEW. *BMJ*. 2002; 324:1483-7.
- 35.- JOHNS MW. A NEW METHOD FOR MEASURING DAYTIME SLEEPINESS: THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE. *SLEEP* 1991;14:540-545.
- 36.- KAYNAK D, KIZILTAN G, KAYNAK H, BENBIR G, UYSAL O. SLEEP AND SLEEPINESS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE BEFORE AND AFTER DOPAMINERGIC TREATMENT. *EUR J OF NEUROL* 2005, 12: 199-207.
- 37.- MÖLLER JC, OERTEL WH, KÖSTER J, PEZZOLI G, PROVINCIALI L. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF PRAMIPEXOLE IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: RESULTS FROM A EUROPEAN MULTICENTER TRIAL. *Movement Disorders* 2005;20:602-610.
- 38.- SHPIRER I, MINOVITZ A, KLEIN C, GOLDSTEIN R, PROKHOVOR T, THEITLER J, ET AL. EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: A POLYSOMNOGRAPHY STUDY. *Mov Disord* 2006;21:1432-1438.
- 39.- TANDBERG E, LARSEN JP, KARLSEN K. EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS AND SLEEP BENEFIT IN PARKINSON'S DISEASE: A COMMUNITY-BASED STUDY. *Mov Disord* 1999;14:922-927.
- 40.- ROTH T, RYE DB, BORCHERT LD, ET AL. ASSESSMENT OF SLEEPINESS AND UNINTENDED SLEEP IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS TAKING DOPAMINE AGONISTS. *SLEEP MED* 2003;4:275-280.
- 41.- CHAUDHURI KR, MARTINEZ-MARTIN P. CLINICAL ASSESSMENT OF NOCTURNAL DISABILITY IN PARKINSON'S DISEASE: THE PARKINSON'S DISEASE SLEEP SCALE. *NEUROLOGY* 2004;63:S17-S20.
- 42.- CHAUDHURI KR, PAL S, DiMARCO A, WHATELY-SMITH C, BRIDGMAN K, MATHEW R, ET AL. THE PARKINSON'S DISEASE SLEEP SCALE: A NEW INSTRUMENT FOR ASSESSING SLEEP AND NOCTURNAL DISABILITY IN PARKINSON'S DISEASE. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 2002; 73:629-35.
- 43.- ADLER CH, CAVINESS JN, HENTZ JG, LIND M, TIEDE J. RANDOMIZED TRIAL OF MODAFINIL FOR TREATING SUBJECTIVE DAYTIME SLEEPINESS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. *Mov Disord* 2003;18:287-293.
- 44.- 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.
- 45.- ONDO WG, PERKINS T, SWICK T, HULL KL, JIMENEZ JE, GARRIS TS ET AL. SODIUM OXYBATE FOR EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN PARKINSON DISEASE: AN OPEN-LABEL POLYSOMNOGRAPHIC STUDY. *ARCH NEUROL* 2008;65):1337-1340.
- 46.- COMELLA CL. SLEEP DISTURBANCES IN PARKINSON'S DISEASE. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:173-180.
- 47.- COMELLA CL, MORRISSEY M, JANKO K. NOCTURNAL ACTIVITY WITH NIGHTTIME PERGOLIDE IN PARKINSON DISEASE: A CONTROLLED STUDY USING ACTIGRAPHY. *NEUROLOGY* 2005;64:1450-1451.
- 48.- ADLER CH. NONMOTOR COMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE. *Movement Disorders* 2005;20:S23-S29.
- 49.- COMELLA CL. SLEEP AND PARKINSON'S DISEASE. IN: ADLER CH, AHLSKOG JE, EDITORS. PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT GUIDELINES FOR THE PRACTICING PHYSICIAN. TOTOWA: HUMANA PRESS; 2000. P 151-160.
- 50.- IRANZO A ET AL. THE CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL RELEVANCE OF REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER IN NEURODEGENERATIVE DISEASES. *SLEEP MEDICINE REVIEWS* (2009). DOI:10.1016/j.smrv.2008.11.03. IN PRESS.
- 51.- HENING W, WALTERS AS, ALLEN RP, ET AL. IMPACT, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RESTLESS LEG SYNDROME (RLS) IN A PRIMARY CARE POPULATION: THE REST (RLS) EPIDEMIOLOGY,

- SYMPTOMS, AND TREATMENT) PRIMARY CARE STUDY. *SLEEP MED.* 2004;5:237-246.
- 52.- ONDO WG, VUONG KD, KHAN H, ET AL. DAYTIME SLEEPINESS AND OTHER SLEEP DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE. *NEUROLOGY* 2001;57:1392-6.
- 53.- ARNULF I, KONOHAL E, MERINO-ANDREU M, ET AL. PARKINSON'S DISEASE AND SLEEPINESS: AN INTEGRAL PART OF PD. *NEUROLOGY* 2002;58:1019-24.
- 54.- HAPPE S, PIRKER W, KLOSCHE G, ET AL. PERIODIC LEG MOVEMENTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE ARE ASSOCIATED WITH REDUCED STRIATAL DOPAMINE TRANSPORTER BINDING. *J NEUROL* 2003;250:83-6.
- 55.- RUOTTINEN HM, PARTINEN M, HUBLIN C, ET AL. AN FDOPA PET STUDY WITH PERIODIC LIMB MOVEMENT DISORDER AND RESTLESS LEGS SYNDROME. *NEUROLOGY*. 2000;54:502-504.
- 56.- ALLEN RP, PICCHIETTI D, HENING WA, ET AL; FOR THE RESTLESS LEGS SYNDROME DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGY WORKSHOP AT THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH AND THE INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP. RESTLESS LEGS SYNDROME: DIAGNOSTIC CRITERIA, SPECIAL CONSIDERATIONS, AND EPIDEMIOLOGY, A REPORT FROM THE RESTLESS LEG SYNDROME DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGY WORKSHOP AT THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *SLEEP MED.* 2003;4:101-119.
- 57.- ALLEN RP, WALTERS AS, MONTPLAISIR J, ET AL. RESTLESS LEG SYNDROME PREVALANCE AND IMPACT: REST GENERAL POPULATION STUDY. *ARCH INTERN MED.* 2005;165:1286-1292.
- 58.- THORPY MJ. NEW PARADIGMS IN THE TREATMENT OF RESTLESS LEGS SYNDROME. *NEUROLOGY*. 2005;64:S28-S33.
- 59.- CATALA MD, CANETE-NICOLAS C, IRADI A, ET AL. MELATONIN LEVELS IN PARKINSON'S DISEASE: DRUG THERAPY VERSUS ELECTRICAL STIMULATION OF THE INTERNAL GLOBUS PALLIDUS. *EXP GERONTOL* 1997;32(4/5):553-8.
- 60.- MENDES CA, CARVALHEDO PF, LOPES LA, MAGALHÃES MC, SEABRA ML, SALES VM. EFFECT OF EXOGENOUS MELATONIN ON SLEEP AND MOTOR DYSFUNCTION IN PARKINSON'S DISEASE: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY. *J NEUROL* 2007;254:459-464.
- 61.- SRINIVASAN V, PANDI-PERUMAL SR, MAESTRONI GJ, ESQUIFINO AI, HARDELAND R, CARDINALI DP. ROLE OF MELATONIN IN NEURODEGENERATIVE DISEASES. *NEUROTOX RES* 2005;7:293-318.
- 62.- ZISAPEL N. MELATONIN-DOPAMINE INTERACTIONS: FROM BASIC NEUROCHEMISTRY TO A CLINICAL SETTING. *CELL MOL NEUROBIOL* 2001;21:605-616.
- 63.- PAUS S, SCHMITZ-HÜBSCH T, WÜLLNER U, VOGEL A, KLOCKGETHER T, ABELE M. BRIGHT LIGHT THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE: A PILOT STUDY. *MOV DISORD* 2007;22:1495-1498.
- 64.- AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, ET AL. PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF DEMENTIA IN PARKINSON DISEASE: AN 8-YEAR PROSPECTIVE STUDY. *ARCH NEUROL* 2003;60:387-92.