

Sueño, Enfermedad de Parkinson y Síndromes parkinsonianos

Drs. Jaime Godoy y Julia Santín
Departamento de Neurología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.

La enfermedad de Parkinson (EP) fue reconocida y caracterizada en 1817 por James Parkinson (1). En su descripción original, este autor describe que *“el sueño se vuelve muy alterado. Hay movimiento tembloroso de las extremidades durante el sueño, que aumenta hasta que despierta al paciente, frecuentemente con mucha agitación y alarma”*. Esta interesante observación fue ostensiblemente olvidada por casi doscientos años y sólo en la última década se ha puesto atención a la relación sueño- Parkinson, definiendo mejor sus caracteres clínicos y abriendo notables horizontes respecto de algunos aspectos fisiopatológicos.

Múltiples son los vínculos sueño, EP y síndromes parkinsonianos; incluyen cambios fisiológicos producidos por los sistemas dopaminérgicos en el sueño, alteraciones secundarias a su déficit, cambios en la arquitectura del sueño eventualmente inducidos por las alteraciones motoras, efectos de los fármacos dopaminérgicos en el ciclo sueño-vigilia, aparición de parasomnias como predictores de desarrollo de alteraciones del movimiento, etc. A continuación se revisan algunas de ellas.

Sueño y sistema dopaminérgico

Desde hace décadas se reconoce que la activación dopaminérgica juega un papel importante en la mantención de la vigilia, mediante las proyecciones mesencefálicas que alcanzan el striatum y la corteza, lo que ha sido demostrado en modelos experimentales

farmacológicos, bioquímicos etc. (2, 3), existiendo evidencia de la participación en esta activación de receptores D₁ y D₂ (4). Se asumió que esta actividad no tenía relevancia en los ciclos sueño-vigilia básicamente porque las neuronas dopaminérgicas no muestran variaciones en su nivel de descargas en estos dos estadios (5,6). Sin embargo, existe creciente información que apunta en el sentido contrario. Así por ejemplo, Trampus et al. (7) demostraron en 1993 mediante el uso de agonistas y antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₁ que la activación de estos receptores juega un papel en la regulación del sueño REM, produciendo una disminución en el número de episodios de este estadio, sin alterar su latencia de aparición. A la inversa, el bloqueo D₁ produce aumento de la proporción de sueño REM. El reciente reconocimiento que probablemente una proporción muy alta de pacientes con síndromes parkinsonianos tiene tanto somnolencia diurna como alteraciones del sueño (8, 9) llevaría a considerar estos cuadros como modelos clínicos que avalan la hipótesis que los circuitos dopaminérgicos, por acción directa o indirecta, son fisiológicamente importantes en el sueño-vigilia (10).

En la interpretación de los trastornos de sueño presentes en la EP y síndromes parkinsonianos cabe agregar la existencia de lesiones degenerativas en estructuras no dopaminérgicas que participan en la regulación del sueño REM, como la pars compacta de los núcleos pedunculopontinos y otros (11).

Hipersomnolencia en la enfermedad de Parkinson

La hipersomnolencia o somnolencia diurna excesiva puede definirse como la incapacidad de mantener un nivel adecuado de vigilancia durante el día, con la consiguiente interferencia en las actividades laborales y sociales. Este síntoma puede presentarse en varios trastornos del sueño, incluyendo entre otros el síndrome de apnea de sueño, la

narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, etc. La valoración anamnésica es hecha indagando por las situaciones en las que el paciente presenta la somnolencia, desde las monótonas y sedentarias (leer el diario, ver televisión) a otras muy exigentes en atención, como la conducción de vehículos. La escala de somnolencia de Epworth (12), un instrumento de evaluación muy simple, de autollenado, es el más ampliamente utilizado para establecer la presencia e intensidad de la hipersomnolencia, principalmente por su facilidad de aplicación. Existen también dos exámenes de laboratorio que se utilizan para objetivar la hipersomnolencia: el test de latencias múltiples de sueño y el test de mantención de la vigilia. En el primero se evalúa la propensión que el paciente tiene a dormirse durante 4-5 siestas diurnas, en el segundo su capacidad para mantenerse alerta.

La somnolencia diurna excesiva (SDE) ha sido repetidamente encontrada en una proporción importante de los pacientes con EP (13,14) llegando las cifras hasta un 51 % (15,16). La explicación de esta hipersomnolencia probablemente sea multifactorial, incluyendo los cambios propios de la EP (alterando los mecanismos reguladores del sueño o vía producción de afecciones que de suyo pueden causar hipersomnolencia, como el movimiento periódico de extremidades o el síndrome de piernas inquietas), efecto de fármacos o finalmente simple asociación con trastornos del sueño prevalentes. Ondo et al. (13) encuestaron con la escala de Epworth a 320 pacientes con EP y encontraron que la mitad de ellos tenía puntajes por sobre lo normal, evidenciando somnolencia diurna excesiva. Este cambio se correlacionaba con enfermedad más avanzada, mayor edad de los pacientes, sexo masculino y uso de agonistas dopaminérgicos, esto último sin importar el tipo de fármaco usado. Tandberg et al. (14) encuentran, en un grupo de 245 pacientes con Parkinson, 15% con hipersomnolencia, comparado con 1% de un grupo control. En este

estudio los pacientes con “somnolencia leve” fueron considerados en un grupo aparte y constituyeron otro 10% de la muestra, con incidencia comparable al grupo control; el grupo con SDE tenía más incapacidad, mayor declinación cognitiva, había usado L-dopa por más tiempo y tenía más alucinaciones. Estos autores especulan que la SDE puede deberse a los cambios neuropatológicos de la enfermedad de Parkinson. Especial atención se ha puesto también en la presencia de “ataques de sueño”, que consisten en la aparición de episodios de sueño irresistible, de modo relativamente abrupto. Esta forma de presentación, que reviste más gravedad por el riesgo que significa para los pacientes, se describe entre el 1 y 27 % e inicialmente se pensó se asociaba específicamente al uso de algunos dopaminérgicos (17). Así por ejemplo, en el estudio de Ondo et al. (13), el 22.6% de 279 pacientes que conducían vehículos tuvo episodios de sueño mientras manejaba. En la serie de 630 pacientes con EP de Hobson et al (15), el 51% tenía ESD y el 3,8% presentó ataques de sueño mientras conducía. Estos ataques de sueño son relevantes además por su potencial significación fisiopatológica, como se verá más adelante, ya que son característicos de algunos trastornos del sueño, fisiopatológicamente bien definidos, como la narcolepsia.

Drogas dopaminérgicas y somnolencia diurna.

El punto de partida del interés por los trastornos del sueño en la EP fue la comunicación de ataques de sueño inducidos por pramipexole y ropinirol. En 1999 Frucht et al. (17) publicaron una serie de 9 pacientes portadores de enfermedad de Parkinson, usuarios de levodopa, que presentaron ataques de sueño, sin aviso, mientras conducían; de ellos recibían pramipexole (2.9 mg/día en promedio) y uno ropinirol. La discontinuación o reducción del pramipexole terminó con estos eventos. Los autores concluyen que estos

medicamentos eran responsables de los ataques de sueño. Hauser et al (18) revisa retrospectivamente los pacientes incluidos en sus ensayos clínicos con pramipexole. En el estudio doble ciego, SDE se presentó en 6 de 22 pacientes (27%) del grupo con fármaco versus 11% de la rama placebo. Entre 37 pacientes que ingresaron a la fase de ensayo abierta el 57% presentó hipersomnolencia, de ellos un 8% grave. De un total de 12 pacientes con SDE moderada o grave que fueron entrevistados más de la mitad se había dormido al volante. Algunos pacientes fueron estudiados con test de latencias múltiples de sueño, examen que demostró disminución de la latencia promedio de inicio de las siestas, lo que desapareció al suspender el fármaco. Sin embargo, síntomas similares fueron posteriormente descritos no sólo para pramipexole y ropinirol (19) sino también con pergolide (20), bromocriptina, lisuride (21) y uso de levodopa (22), y aun apomorfina (23, 24), es decir con todos los agentes dopaminérgicos. Esto fue confirmado por el estudio de Hobson et al (15), que incluyó a 638 pacientes parkinsonianos no dementes, consecutivos. Usando dos escalas de somnolencia encuentran que la mitad de los pacientes presenta hipersomnolencia diurna, sin diferencias por tipo de dopaminérgico usado (levodopa en el 80%, más pramipexole un 22%, igual cantidad con ropinirol, 15% con selegilina, 15% con amantadina, etc.). SDE se encontró en el 10% de los pacientes usuarios de Levodopa, 26% de ropinirol, 9% de pramipexole y 13% de pergolide. Un total de 16 pacientes se quedó dormido al volante al menos una vez después del diagnóstico de la EP y en tres de ellos esto ocurrió sin síntomas previos aparentemente. Los autores concluyen que no hay evidencia que avale que un tipo particular de dopaminérgico sea responsable de este síntoma, discutiendo la alta prevalencia de hipersomnolencia en parkinsonianos y la existencia previa de esta condición, demostrada por algunos autores. Kaynak et al (25)

estudiaron un grupo de 15 pacientes con EP antes y después de al menos 6 meses tratamiento con levodopa y otro dopaminérgicos. En ellos se usó la escala de somnolencia de Epworth y test de latencias múltiples de sueño. Encuentran un aumento significativo de la somnolencia subjetiva (Epworth) y objetiva (latencias múltiples de sueño) en los pacientes tratados, desarrollando el síntoma casi la mitad de los pacientes bajo terapia. Homann et al (24), en una revisión de toda la literatura hasta el año 2001, concluyen que los ataques de sueño se presentan en un 6.6 % de los pacientes con EP controlados en centros de trastornos de movimiento y bajo tratamiento con dopaminérgicos; sería éste entonces un efecto de clase, producido por todos los dopaminérgicos: L-dopa, ergóticos y no ergóticos.

Estructura del sueño en la EP

La mayoría de los pacientes con EP refiere trastornos del dormir. En la serie de Tandberg de 245 pacientes con EP, no seleccionados, alcanza cerca de dos tercios y la mitad de quienes muestran este problema lo refieren de intensidad moderada o grave (26). Como se verá más adelante hay algunos trastornos del sueño que son especialmente prevalentes en pacientes con EP. Sin embargo es posible que una desestructuración del sueño sea una característica más de esta enfermedad degenerativa. Diederich et al (27) estudiaron un grupo de 56 pacientes con síndrome parkinsoniano, casi todos ellos con EP. El estudio polisomnográfico demostró que había una significativa reducción del tiempo total de sueño nocturno, de la proporción de sueño delta y de la etapa REM. Estas variaciones no se correlacionaban con la severidad del compromiso motor, uso de L Dopa, uso de sedantes o edad, pero sí con la duración de la enfermedad. Concluyen que estos cambios en la arquitectura del sueño “son parte integral de la EP”.

Efecto del sueño en los síntomas motores de la EP

Existe un grupo de pacientes con EP que antes de la ingesta de la primera dosis de medicamentos muestra una condición motora semejante al período de beneficio farmacológico (“on”), denominando algunos a este fenómeno “beneficio del sueño”. Bateman et al. (28) estudiaron a 150 pacientes con EP de un centro de trastornos del movimiento mediante encuestas de actividades de la vida diaria. Encontraron que el 43% de ellos mostraba beneficio por el sueño, que era mayor en pacientes que iniciaban la enfermedad más jóvenes y los que tenían mayor duración de la EP pero que no se correlacionó con la gravedad de la enfermedad. Simultáneamente reportan otros 16 pacientes, estudiados en régimen de hospitalización para una mejor observación; fueron evaluados con la escala de evaluación motora unificada para Parkinson. Encontraron que 6 pacientes (38%) mostraban beneficio por sueño, mostrando funcionalidad semejante a períodos “on”. Ellos espontáneamente mostraban pérdida de este efecto después de un período promedio de 87 min. Quienes tenían fluctuaciones motoras diurnas y aquellos que usaban bromocriptina tuvieron más beneficio por sueño. Factor et al. (29) encontraron también un 43% de beneficio por sueño en un grupo de 78 pacientes, sin encontrar diferencias en edad, duración de la enfermedad o dosis de dopaminérgicos comparado con los pacientes que amanecen peor. Concluyen que este fenómeno sólo representaría las fluctuaciones motoras de la EP. Finalmente Hogl et al. (30) compararon un grupo de 10 pacientes con EP que tenían beneficio por sueño y los comparó con igual número de pacientes, pareados por edad, duración de los síntomas y medicamentos. Ambos grupos fueron examinados antes y después del dormir y a lo largo del día. En esta serie, los pacientes con beneficio por sueño tuvieron períodos “off” interdosis más intensos, pese a

que los niveles de levodopa fueron similares en ambos grupos. Aunque la existencia del fenómeno parece clara, no existe consenso respecto de su real significado clínico y menos aún fisiopatológico.

Trastorno conductual del sueño REM y EP

Algunas afecciones del sueño REM se explican por una disociación de una de las características de este estadio, la atonía muscular. Así, esta atonía puede presentarse extemporáneamente durante la vigilia, dando lugar a las crisis de cataplexia, o, a la inversa, estar ausente durante el REM, permitiendo la realización de actos motores durante el onirismo propio de este estadio de sueño. Esta última parasomnia, descrita hace poco tiempo en humanos y llamada “Trastorno Conductual del Sueño REM” (TCR) (31), se asocia a conductas motoras complejas y violentas, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica que presentan los pacientes (“actuación de los sueños”).

El TCR aparece en la gran mayoría de los casos en hombres, con una edad de inicio habitual de la enfermedad entre los 52 y 62 años (32). Su prevalencia es desconocida pero una encuesta telefónica que investigó la presencia de conductas violentas durante el sueño en una población de 15-100 años la estimó en 0,5 % (33). Otro estudio llevado a cabo en Hong Kong (34), en el que se entrevistó personalmente a 1034 personas sobre 70 años, encontró que el 0.8% tenía antecedentes clínicos compatibles con TCR, lo que fue confirmado en la mitad de ellos con estudio polisomnográfico.

La patogénesis del TCR no es clara. Hay múltiples sustratos neuronales localizados principalmente en el troncoencéfalo responsables de la atonía del sueño REM, que pueden estar involucrados. Los mecanismos supraespinales que determinan la atonía del sueño REM están localizados en la protuberancia, en el núcleo alfa peri locus coeruleus. Este

centro excita las neuronas del núcleo reticularis magnocelularis del bulbo, que a su vez inhiben la motoneurona alfa espinal, produciendo hiperpolarización que da como resultado atonía muscular; la atonía es entonces causada por un proceso de inhibición activa y no por una simple abolición pasiva del tono muscular (35). Lesiones de estas estructuras darían como resultado pérdida de esta inhibición activa, posibilitando la presencia de tono muscular durante el sueño REM y permitiendo de este modo actividad motora y actuación de la actividad onírica. Además estudios con PET y SPECT, practicados en grupos pequeños con TCR, muestran disminución del tono dopaminérgico estriatal, así como reducción de la unión de transportadores estriatales presinápticos (33).

Los pacientes con EP presentan más frecuentemente TCR (32), pero esta condición no es específica de la EP ya que aparece también en atrofia multisistémica, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, etc., es decir tanto en sinucleopatías como en taupatías (33, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Si se analizan los pacientes con TCR se encuentra que una proporción significativa, probablemente la mayoría, presenta una enfermedad neurodegenerativa. Schenck y Mahowald (32) compararon la presencia de afecciones neurodegenerativas en tres grandes series de pacientes con TCR crónico. En su propia serie encontraron un 48% de pacientes afectados, versus 73 y 92%, en las series de la Clínica Mayo y Estrasburgo respectivamente, siendo la EP y la atrofia multisistémica los trastornos más frecuentes. En la mayoría de los casos las neuroimágenes no muestran lesión estructural del sistema nervioso central, pero el examen neurológico puede mostrar extrapiramidalismo, alteraciones cerebelosas, disfunción autonómica etc.

La frecuencia de TCR en la EP ha sido estudiada por varios autores mediante cuestionarios dirigidos a pacientes y cuidadores. Scaglione et al (43) estudiaron un grupo de 195 pacientes con EP, encontrando que un tercio cumplía con los diagnósticos de TCR, un 27% de ellos iniciado antes del comienzo de la EP; el 35% de los pacientes con TCR tenía más de un episodio por semana al momento de la evaluación. Gagnon et al (44) estudiaron con polisomnograma 33 pacientes con EP y 16 controles; también encontraron que un tercio de los pacientes con EP tenía TCR (sólo la mitad con diagnóstico clínico previo) y que además 19/33 casos (58%) tuvo REM sin atonía muscular; este último hallazgo sólo se observó en 1 de los 16 controles, pero sin polisomnograma.

Resulta de interés que se haya descrito que los pacientes con EP y TCR tienen más alucinaciones visuales que aquellos sin TCR (45). Esto se explicaría porque dichas alucinaciones no serían sino imaginería onírica durante la vigilia, expresión de la intrusión de fragmentos de REM en este estadio de conciencia, producto de la alteración de las estructuras generadoras del REM (46).

Como se ve, el TCR es una parasomnia que afecta tanto al sueño REM como al sistema motor. Se presenta también en animales y de hecho existe un modelo experimental de TCR inducido por una lesión de la protuberancia, descrita en gatos por Jouvet y Delorme en 1965 (32). A su vez, el sistema extrapiramidal se relaciona con los centros del troncoencéfalo generadores de los mecanismos tónicos y fásicos del sueño REM, interrelación que hace posible el compromiso simultáneo de ambos sistemas por patologías, explicando así la frecuente asociación de parkinsonismo con TCR.

El TCR puede manifestarse antes de la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad degenerativa. Schenck et al (47) en una serie de 29 pacientes con TCR,

encontraron que 11 de ellos (38%) desarrollaron parkinsonismo 3.7 años después de iniciada la parasomnia. Un seguimiento de este mismo grupo (48) constató que 17 de 26 (65.4%) pacientes catalogados como TCR idiopático, presentaron una alteración degenerativa (todos parkinsonismo, excepto en un caso), con un intervalo promedio de 13 años entre el inicio del TCR y la manifestación del trastorno motor. El resto de la serie (9 pacientes) seguido por 20 años se mantuvo en la categoría de TCR idiopático. A la inversa otro estudio (49) mostró que en 13/ 25 (48%) pacientes con TCR y EP, el TCR apareció en promedio tres años antes (49). Por todo lo anterior debe considerarse el TCR como una manifestación precoz de síndromes parkinsonianos en general, así como de otros trastornos neurodegenerativos, constituyéndose así en el síntoma inicial de una enfermedad degenerativa. Además, una proporción significativa de estos pacientes, estimada en un 25% tiene un período prodrómico, a menudo prolongado hasta por años, con conductas motoras menos notorias, que incluyen somniloquia, pequeños movimientos de extremidades etc. (50), que hasta entonces no llega a constituir un TCR propiamente tal.

El TCR responde bien al uso de Clonazepam, fármaco que controla tanto la alteración conductual como el contenido onírico (51). Suprime la actividad electromiográfica fásica durante el sueño REM, más que restaurar la atonía. Su efectividad es inmediata así como la recaída por la suspensión de la terapia. Conviene tener presente que la mayoría de los antidepresivos, incluyendo inhibidores de recaptura de serotonina, tricíclicos etc. . puede inducir o agravar el TCR.

Dentro de los diagnósticos diferenciales están las crisis epilépticas nocturnas y otros como el movimiento periódico de extremidades, sonambulismo, terrores nocturnos y la apnea del sueño con despertares agitados desde el sueño REM

Síndrome de piernas inquietas y EP

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un cuadro relativamente frecuente pero poco diagnosticado. Su prevalencia es variable y oscila entre 1 y 15%, estimándose un promedio de alrededor de 10% (51). En nuestro país, según un estudio practicado por Miranda M. y cols., esta condición afecta al 13% de la población general (52). Es muchas veces confundido con “nerviosismo”, tensión y calambres y algunos pacientes lo describen como “piernas “locas”.

El síndrome de piernas inquietas es de diagnóstico clínico. The International Restless Legs Syndrome Study Group (53) estableció como criterios diagnósticos mínimos:

- 1.- Necesidad compulsiva de mover las extremidades, especialmente las inferiores, con parestesias y disestesias tales como cosquilleos, hormigueos, clavadas, ardor, dolor etc. Algunos pacientes sólo se quejan de necesidad de mover las piernas, sin otras molestias.
 - 2.- Inquietud motora que lleva al afectado a frotarse, estirar o flectar las piernas, levantarse a caminar y en algunos casos a mojarse las piernas cuando lo que prima es la sensación de ardor.
 - 3.- Empeoramiento con el reposo y mejoría, al menos parcial y transitoria, con el movimiento o ejercicio.
 - 4.- Empeoramiento de los síntomas en el periodo vespéral y nocturno del ciclo circadiano.
- Existen además otras características asociadas que pueden o no estar presentes, entre las que destacan los movimientos periódicos de extremidades durante el sueño (en el 80% de

los casos), movimientos involuntarios durante vigilia (similares a los del sueño) y trastornos del sueño asociados (insomnio o hipersomnolencia diurna).

El SPI puede ser idiopático o secundario a otros trastornos médicos, destacando entre estos la ferropenia (con o sin anemia), insuficiencia renal, hemodiálisis, neuropatías, embarazo y artritis reumatoidea; ambos tipos (idiopático y secundario) responden satisfactoriamente con uso de dopaminérgico (54).

La EP y el SPI son dos trastornos neurológicos que responden satisfactoriamente al tratamiento con dopaminérgicos (55,56), por lo que es planteable una asociación fisiopatológica y epidemiológica entre ellos, lo que sin embargo no está completamente esclarecido. Algunos estudios han demostrado mayor frecuencia de SPI en enfermedad de Parkinson (57,58,59). Oerlemans et al (60) estudiaron la prevalencia de trastornos del sueño en 234 pacientes portadores de enfermedad de Parkinson, encontrando que el 56% tenía síntomas sugerentes de SPI. Ondo et al (61) por su parte encontraron que 63 de 303 (20.8%) pacientes consecutivos con enfermedad de Parkinson tenían SPI. En este grupo los portadores de SPI tenían niveles de ferritina más bajos que aquellos parkinsonianos sin piernas inquietas. Además en el grupo de los parkinsonianos la edad de comienzo de los síntomas era mayor en relación a los pacientes portadores de SPI idiopático y tenían menor frecuencia de historia familiar. Finalmente en más de la mitad de los casos la enfermedad de Parkinson precedía la aparición del SPI.

Atrofia multisistémica (AMS)

La presencia de TCR en AMS ha sido descrita por varios autores, destacando que en ocasiones la parasomnia precede a la aparición del cuadro neurodegenerativo. Un estudio de Vetrugno et al., (62) que registró con videopolisomnografía a un grupo de 19 pacientes

consecutivos con diagnóstico de AMS, encontró que todos ellos tenían TCR y casi todos movimiento periódico de extremidades. La gran mayoría presentaba trastornos respiratorios que incluían apneas obstructivas en el 37% y estridor inspiratorio en casi la mitad; la fisiopatogenia de este último síntoma, que se estima de pronóstico ominoso, no es clara. Además, y al igual que en la EP, encontraron disminución de la eficiencia de sueño y reducción de la proporción de etapas III-IV no REM.

Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)

El sueño nocturno y la vigilancia diurna están comprometidos en la DCL, probablemente más frecuentemente que en otras demencias. Grace et al. (63) compararon con varias escalas, la presencia de somnolencia diurna y alteraciones del sueño en un grupo de 17 pacientes presumiblemente portadores de DCL con un grupo de 20 pacientes con Alzheimer. Encontraron que en la DCL todos, excepto un paciente, tenía alteraciones importantes del dormir. La somnolencia diurna, fue mayor en el grupo de DCL, medida con la escala de Epworth con diferencias estadísticamente significativas. La presencia de acentuada pérdida neuronal y cuerpos de Lewy en estructuras pedunculopontinas generadoras de la atonía del REM fue demostrada histopatológicamente en un paciente portador de DCL y TCR (64).

Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Al igual que lo ocurrido en la EP, el sueño en esta enfermedad degenerativa está alterado en un número muy significativo de pacientes, cercano al 50% después de pocos años de evolución (65), con seguridad como consecuencia del compromiso de las estructuras del sistema nervioso central responsables del sueño. En relación con la arquitectura del sueño, Arnulf et al., (41) describe en el único estudio de pacientes con PSP con registros

polisomnográfico y test de latencias múltiples de sueño, una serie de 45 pacientes con PSP, con grupo control, en quienes encuentra como hallazgos estadísticamente significativos, reducción de la eficiencia de sueño, disminución de la proporción de sueño REM y fragmentación del dormir por microdespertares. No mostraron en cambio ni mayor somnolencia diurna ni más movimiento periódico de extremidades que los pacientes con EP o que el grupo control.

La presencia de TCR en este cuadro degenerativo ha sido demostrada pero la frecuencia con que se presenta fue hasta hace poco subestimada. Basado en la documentación polisomnográfica de la parasomnia en sólo dos casos de PSP, se estimaba que su ocurrencia era muy inhabitual y se especulaba que esto podría explicarse por diferentes tipos de degeneración, siendo el TCR común en sinucleopatías e infrecuente en taupatías (65). Sin embargo, en el estudio ya citado de Arnulf et al. (41) el 13% de los pacientes con PSP tenía TCR y el 27% sueño REM sin atonía (forma subclínica del mismo fenómeno), lo que lleva a los autores a plantear que la presencia de TCR o REM sin atonía tiene que ver con las estructuras comprometidas y no con el tipo de enfermedad degenerativa.

Referencias:

1. Parkinson's syndrome. En: *Neurological Classics*, Wilkins RH y Brody IA Eds. Johnson Reprint Corp. New York, 1973, pp 87-92.
2. Gillin JC, van Kammen DP, Graves J, Murphy D. Differential effects of D- and L-amphetamine on the sleep of depressed patients. *Life Sci.* 1975 Oct 15;17(8):1223-40.
3. Chokroverty S. An Overview of normal sleep. En: "Sleep and Movement Disorders", Chokroverty S, Henning WA y Walters AS, editores. Editorial Butterworth/Heineman, Filadelfia 2003, pp 23-43.
4. Isaac SO, Berridge CW. Wake-promoting actions of dopamine D1 and D2 receptor stimulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 (1):386-94.
5. Trulson ME, Preussler DW. Dopamine-containing ventral tegmental area neurons in freely moving cats: activity during the sleep-waking cycle and effects of stress. *Exp Neurol.* 1984;83(2):367-77.
6. Trulson ME, Preussler DW, Howell GA. Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Neurosci Lett.* 1981;26(2):183-8.
7. Trampus M, Ferri N, Adami M, Ongini E. The dopamine D1 receptor agonists, A68930 and SKF 38393, induce arousal and suppress REM sleep in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1993;235(1):83-7.
8. Tan EK, Lum, SY, Fook-Chong SMC, Teoh ML, Yih, Y et al. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: Comparison with age and sex-matched controls. *Neurology* 2002; 58:465-468.
9. Stevens S, Cormella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep.* 2004; 27(5):967-72.
10. Rye DB. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology.* 2004;63 (Suppl 3):S2-7.
11. Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51(4):540-3.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
13. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392-6.
14. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 1999;14:922-7.
15. Hobson D, Lang A, Wayne Martin W, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson Disease. A survey by the Canadian Movement Disorder Group. *JAMA* 2002;287:455-63.
16. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med. Reviews* 2005; 9: 185-200.
17. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999;52:1908-10.

18. Hauser RA, Gauger L, Anderson WM, Zesiewicz TA. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord.* 2000;15:658-63.
19. Ferreira JJ, Galitzky M, Thalamas C, Tiberge M, Montastruc JL, Sampaio C, et al. Effect of ropinirole on sleep onset: a randomized, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Neurology.* 2002;58:460-2.
20. Schapira AH. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet.* 2000; 355 (9212):1332-3.
21. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet.* 2000;355(9212):1333-4.
22. Ferreira JJ, Thalamas C, Montastruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2001; 248:426-7.
23. Homann CN, Suppan K, Wenzel K, Ivanic G, Kriechbaum N, Ott E. Sleep attacks with apomorphine. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:430-1.
24. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ.* 2002;324(7352):1483-7.
25. 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 Neurol.* 2005;12:199-207.
26. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998; 13:895-9.
27. Diederich NJ, Michel Vaillant, Giovanna Mancuso G, Lyen P, Tiete J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Medicine* 2005; 6:313-318.
28. Bateman DE, Levett K, Marsden CD. Sleep benefit in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(3):384-5.
29. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990; 5 :280-5.
30. Hogl, BE, Gomez-Arevalo, G, Garcia, S, Scipioni, O, Rubio, M, Blanco, M, et al. A clinical, pharmacologic, and polysomnographic study of sleep benefit in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50: 332-1339.
31. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9(2):293-308.
32. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep* 2002; 25(2):120-38.
33. Fantini ML, Ferini-Strambi y Montplaisir. Idiopathic REM sleep behavior disorder. Toward a better nosologic definition. *Neurology* 2005;64:780-786.
34. Chiu HFK, Wing YK, Lam LCW, Li SW, Lum CM, Leung T, Ho CKW. Sleep-related injury in the elderly – An epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:1-5.
35. Aldrich MS. REM sleep parasomnias. *Neurologic Clinics.* 40 (4):697-720, 1996.
36. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist?. *Neurology.* 2004;62(1):41-5.

37. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, Valldeoriola F, Marti MJ, Munoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005;65(2):247-52.
38. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(1):40-5.
39. Pareja JA, Caminero AB, Masa JB, Dohato JL. A first case of progressive supranuclear palsy and pre-clinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquy with phasic muscle twitching during REM. *Neurologia* 11(8): 304-306, 1996.
40. Schenk CH, García-Rill E, Skinner RD, Anderson ML, Mahowald MW. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: postmortem brainstem histochemical analyses. *Biological Psychiatry* 40 (5): 422-425, 1996.
41. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V. Et al. REM sleep behaviour disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*. 2005 ;28:349-54.
42. Eisele I, Lindeiner H, Jager 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 May 1;186(1-2):7-11.
43. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G. et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci*. 2005;25(6):316-21.
44. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, et al . REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59:585-9.
45. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000;55(2):281-8.
46. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older man initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 46 (2): 388-393, 1996.
47. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003;26(suppl):A316.
48. 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.
49. Schenck CH. REM sleep behavior disorder. Editado por Mary A. Carskadon. *Encyclopedia of Sleep and dreaming*. New York: Macmillan Publishing Company, 1993, pp 499-505.
50. Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RSD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Clev Clin J Med* 1990;57(Suppl):10-24.

51. Chokroverty S, Hening W, Walters A and Allen R. Restless Legs Syndrome. En Chokroverty S, Hening WA, Walters AS (eds): Sleep and Movements Disorders. Buttermuth Heinemann, 2003, pp 312-315.
52. Miranda M, Araya F, Castillo JL, et al. Restless legs syndrome: A clinical study in adult general population and in uremic patients. Rev Med Chil 2001;129:179
53. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The nternational Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord. 1995;10(5):634-42.
54. Masood A, Phillips B. Epidemiology of Restless Legs Syndrome. En Chokroverty S, Hening WA, Walters AS (eds): Sleep and Movements Disorders. Buttermuth Heinemann, 2003, pp 316-321.
55. Appiah-Kubi LS, Pal S, Chaudhuri KR. Restless Legs Syndrome (RLS), Parkinson's disease, and sustained dopaminergic therapy for RLS. Sleep Med 2002;3 (Suppl):S51-5.
56. Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. Sleep Medicine 2004; (5):317 – 328
57. Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2005 Oct 6 publicación electrónica anticipada.
58. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2002 Apr 15;196(1-2):33-6.
59. Askenasy JJ. Trying to understand sleep in Parkinson's disease patients. Sleep and Biological Rhythms 2005;3:2-14
60. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. Sleep Med. 2002 ;3(2):147-9.
61. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. Arch Neurol. 2002 ;59(3):421-4.
62. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plací G, Lotti EM, Pierangeli G. et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. Sleep Medicine 2004; 5: 21-30
63. Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2000 15:1028-1033
64. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. Neurology. 2000;55(11):1730-2.
65. Silber M. Sleep dysfunction in Parkinson's plus syndromes. En "Sleep and Movement Disorders", Chokroverty S, Henning WA y Walters AS, editores. Editorial Butterworth/Heineman, Filadelfia 2003, pp 489-495.