



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN DE TRASTORNOS DEL SUEÑO ENTRE
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON CON SUBTIPO TEMBLOR
DOMINANTE VERSUS SUBTIPO RÍGIDO-ACINÉTICO EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEUROLOGÍA)**

**PRESENTA:
DIANA MÓNICA ANAYA CASTRO**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DOCTORA MINERVA LÓPEZ RUIZ
DISTRITO FEDERAL**

MÉXICO, D.F. 18 NOVIEMBRE DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DR. JOEL OROZCO PAREDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
ASESOR DE TESIS
JEFE DE CLÍNICA DE MOVIMIENTOS ANORMALES DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a Jesucristo, por permitirme venir a este mundo para progresar y porque me han dado bendiciones infinitas que me permiten concluir mis estudios de especialidad.

A mis padres, José Luis y Margarita, que han soportado mis defectos en infinitas ocasiones, que me han inculcado virtudes y valores, que me han consolado en momentos de debilidad, que han celebrado conmigo, que siempre están a mi lado, de los que tengo apoyo incondicional, que son el cimiento sin el cual mi carrera y mi vida entera no hubiera podido edificarse. Los amo.

A mis hermanas, Patricia, Rocío, Beatriz y Verónica, de las cuales siempre he recibido amor, sabiduría, consejo, talento, inteligencia, consuelo, constancia y muchas herramientas de vida que me han completado de una forma inimaginable. Las amo.

A mi esposo, Miguel Pérez, que me ha compartido su amor, paciencia, confianza, tenacidad, discernimiento, equilibrio, que durante el transcurso de mi especialidad ha sido una pieza clave en evitar que echara por la borda el esfuerzo y que me ha enseñado a encaminar mi vida hacia nuevas metas. Te amo.

A la Dra. Minerva López Ruiz, que en estos tres años ha estado al pendiente de mi progreso, completando mi especialización con enseñanzas, motivación, energía y sin la cual no hubiera podido completar esta tesis.

Al Dr. Octavio Amancio Chassin, quien aclaró el oscuro mundo de la estadística para la realización de este trabajo.

A mis pacientes, que son el motivo de la Medicina, de sus avances, el motivo de la Neurología, el motivo de ser Médico, el motivo de esta tesis.

DATOS DEL ALUMNO

Anaya Castro Diana Mónica

Teléfono: 044 55 13 09 53 09

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Médico Cirujano con Especialidad en Neurología

Número de cuenta: 3-0010215-8

DATOS DEL ASESOR

López Ruiz Minerva

Neurología, Clínica de Movimientos Anormales, Hospital General de México

DATOS DE LA TESIS

Diferencias en la presentación de trastornos del sueño entre pacientes con enfermedad de Parkinson con subtipo temblor dominante versus subtipo rígido-acinético en el Hospital General de México

47 páginas

Julio 2013

ÍNDICE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
ANTECEDENTES	2
OBJETIVOS	26
JUSTIFICACIÓN	27
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	28
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN y CONCLUSIONES	33
ANEXOS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes con enfermedad de Parkinson que acuden a la consulta externa de movimientos anormales en el Hospital General de México del subtipo donde domina el temblor tienen mejor calidad del sueño que los del subtipo rígido-acinético?

ANTECEDENTES

Panorama general, epidemiología

James Parkinson describió el desorden que lleva su nombre hace más de 180 años en su monografía clásica de 1817 “Un ensayo sobre la parálisis agitante”, la Enfermedad de Parkinson (EP) (1,2). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la sinucleinopatía más frecuente (3, 4). Su prevalencia se incrementa sostenidamente junto con la edad, afectando a 1-2% de la población mayor de 65 años y aproximadamente 3% de aquellos mayores de 85 (3). La edad media de diagnóstico es de 70.5 años, dentro del rango entre 31-93 años; no es frecuente que inicie en menores de 40 (5). La mayor parte de las prevalencias ajustadas a la edad publicadas a la fecha estiman que hay de 100-200 casos por 100,000. Su incidencia estimada es más variable, elevándose abruptamente hasta los 89 años, alcanzando plateau a partir de los 90; además es mayor en hombres que en mujeres (sólo entre personas mayores de 60 años) y es mayor también entre blancos que personas negras o latinas (3). El proceso de la enfermedad continúa a través de toda la vida y no hay remisión espontánea o inducida por tratamiento alguno (6). El impacto de la EP está indicado por el hecho de que la mortalidad entre los que la padecen es 2-5 veces mayor que entre individuos sanos de la misma edad, resultando en una marcada reducción en su esperanza de vida y discapacidad. De hecho ésta y otras enfermedades neurodegenerativas están proyectadas para sobrepasar al cáncer como la segunda causa de mortalidad entre personas de la tercera edad para el año 2040 (2).

Diagnóstico de la EP

Tradicionalmente se había considerado que la EP era un trastorno del sistema motor, pero ahora es reconocida como una condición compleja con diversas manifestaciones

(neuropsiquiátricas y no motoras) (7). A pesar de ser patológicamente similar en la mayoría de los casos, son bien conocidos además de su heterogeneidad clínica, los cambios progresivos en el patrón motor y variaciones durante su curso (6). Su diagnóstico preciso reside en la habilidad del clínico para reconocer los signos y síntomas característicos, especialmente en las etapas tempranas (7). Para dar el diagnóstico definitivo de la EP se necesita verificación por autopsia; en vida, se habla de “probable EP” si cumple con ciertas características clínicas al examen clínico (6); hay criterios estándar rigurosos ampliamente usados, establecidos en 1992 por Hughes (UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria). Éstos requieren la presencia de 2 de las 4 manifestaciones cardinales y la ausencia de ciertos hallazgos que pueden sugerir otras formas de parkinsonismo; además, la presencia de al menos 3 criterios de soporte es necesaria para un diagnóstico más preciso, pero puede requerir varios años de seguimiento para confirmarse (3, 8). Los criterios de diagnóstico clínico se llevan por pasos y son como sigue:

Paso 1. Diagnóstico del síndrome parkinsoniano (criterios de inclusión):

- Bradicinesia (lentitud en la iniciación del movimiento voluntario con reducción progresiva en velocidad y amplitud de acciones repetitivas).
- Al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6 Hertz (Hz)
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

Paso 2. Datos de exclusión de parkinsonismo debido a EP (criterios de exclusión):

- Historia de infartos cerebrales de repetición con progresión escalonada de los datos parkinsónicos
- Historia de trauma craneal de repetición
- Historia de encefalitis bien definida
- Crisis oculógiras
- Tratamiento neuroléptico 6 meses o menos antes del inicio de los síntomas
- Más de un familiar afectado
- Remisión sostenida
- Hallazgos estrictamente unilaterales tras 3 años
- Parálisis supranuclear progresiva de la mirada
- Signos cerebelosos
- Compromiso autonómico severo temprano
- Demencia severa temprana con trastornos de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en tomografía de cráneo
- Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (por lo menos 1 gramo por día en combinación con carbidopa; se debe excluir mal absorción)
- Exposición a la toxina MPTP (neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)

Paso 3. Observar prospectivamente datos que apoyan el diagnóstico de EP (criterios positivos prospectivos de apoyo). Tres o más son requeridos para un diagnóstico más preciso en combinación con el paso uno:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno que progresa

- La asimetría persiste afectando más el lado de inicio
- Excelente respuesta a levodopa (70-100%)
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más (3, 4, 8, 9)

Con el uso de estos criterios la precisión del diagnóstico por neurólogos generales se acerca al 70% y por especialistas en trastornos del movimiento al 90% (10); esto se debe en parte a la amplia variabilidad en la tasa de progresión (la cual no es lineal), el desarrollo de síntomas nuevos de un paciente a otro, el cambio entre los subtipos clínicos con el paso del tiempo, las complicaciones del tratamiento dopaminérgico y posiblemente los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a cada subgrupo clínico. (6, 11, 11, 13, 14). Al respecto, los artículos publicados desde 1991 se han propuesto dividir a los pacientes en 4 grupos dependiendo de 2 variables: edad de inicio (temprano vs tardío) y la predominancia motora (temblor vs bradicinesia/rigidez); al grupo de temblor dominante también se le ha llamado la forma “benigna” y al de temblor no dominante la forma “maligna”. Se ha llegado al consenso de que el primer grupo mencionado (edad de inicio temprano) tiene mayor riesgo genético (sobre todo en menores de 30 años); además éstos y el grupo de temblor dominante tienen tasa de progresión más lenta por etapas de Hoehn y Yarh durante los primeros 8 años del curso de la enfermedad, menor deterioro cognitivo y peor respuesta a levodopa (en el de inicio temprano posiblemente por mayor tiempo de exposición, sobre todo en relación al desarrollo de discinesias); el grupo donde no predomina el temblor (con inestabilidad postural temprana y deterioro de la marcha) se asocia con peor pronóstico motor, cognitivo (en especial en el terreno ejecutivo y en lo que a demencia se refiere) y mayor enfermedad cortical por cuerpos de Lewy; el grupo de inicio tardío lleva consigo mayor deterioro cognitivo y pudiera corresponder a formas

atípicas de parkinsonismo con la propia evolución característica que es más rápidamente progresiva (11, 12, 14, 15, 16, 17). Incluso por neuroimagen se han intentado diferenciar los subgrupos clínicos, utilizando por ejemplo la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con un método nuclear para evaluar la integridad de los transportadores de dopamina con iofluopano- I^{123} , también denominado FP-CIT SPECT; por este medio se ha detectado que en el estriado ipsilateral al hemicuerpo afectado en los pacientes con la variante temblor dominante hay mucha menor captación de iofluopano que en los pacientes con la variante rígido-acinética. Además en la evaluación con tomografía por emisión de protones (PET) y fluorodeoxiglucosa muestran incremento de la expresión de una red metabólica que abarca tálamo, puente y regiones corticales premotoras en pacientes temblor-dominante comparados con los rígido-acinéticos (18).

Desde la década de los noventa se utiliza la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) como herramienta estándar para la evaluación clínica de pacientes con EP sobre todo en el terreno de la investigación; se le cuestionan algunos puntos, como la falta de claridad conceptual respecto a los síntomas que responden a levodopa y aquellos más resistentes, o lo tardado de su aplicación (tiempo total 17 minutos para usuarios experimentados) y la redundancia de algunos elementos. Se han implementado internacionalmente escalas de aplicación más breve y conceptualmente más claras, llevando a cabo un modelo que describe sistemas corporales específicos sobre los que aparece la discapacidad e incorpora factores extra individuales que aumentan o disminuyen la tasa de progresión. Para el terreno motor (tanto la historia natural como las complicaciones motoras por tratamiento con levodopa) se cuenta con la parte motora de la escala SPES/SCOPA (19), la cual lamentablemente no ha sido validada en nuestro país.

La escala de evaluación en la Enfermedad de Parkinson, descrita por Hoehn y Yahr, es antigua y se basa en la observación de una amplia cohorte clínica, realizada en 1967 (13); está ampliamente difundida y existen versiones modificadas de la original. Los estadios clínicos establecidos en esta escala son utilizados para calificar la intensidad de la enfermedad de manera sencilla en cinco grados. Utilizada en muchos estudios, puede categorizar a los pacientes en grupos más complejos que la simple clasificación en grave-moderado-leve; es de fácil aplicación, ha sido validada en español con otras escalas y presenta buena correlación interobservador. Sus inconvenientes vienen derivados de su sencillez y de la importancia de la inestabilidad postural como factor determinante para cuantificar el estadio, en detrimento de otras alteraciones motoras (fluctuaciones motoras o discinesias) y complicaciones (depresión, demencia, disfagia, etc.) que también determinan el grado de afectación. No obstante, se ha convertido en un referente casi obligado en la cuantificación elemental de la EP. Actualmente se utiliza la forma modificada que incluye etapas intermedias para afinar el curso de la enfermedad, como se enumera a continuación:

- ESTADIO 1: afectación exclusivamente unilateral, sin afectación funcional o con mínima afectación;
- ESTADIO 1.5: compromiso unilateral más afectación axial;
- ESTADIO 2: afectación bilateral o axial (línea media), sin alteración del equilibrio;
- ESTADIO 2.5: afectación bilateral con recuperación en el test de pulsión;
- ESTADIO 3: alteración de los reflejos de enderezamiento (al dar vueltas o en el test de pulsión), restricción discreta de las actividades laborales, pero pueden hacer algunos trabajos, vida independiente;
- ESTADIO 4: enfermedad completamente desarrollada, gravemente incapacitante, aún es capaz de caminar y permanecer de pie sin ayuda;

- ESTADIO 4.5: el paciente no puede salir de su domicilio sin ayuda;
- ESTADIO 5: confinamiento en cama o silla de ruedas, a menos que se le preste asistencia (20, 21).

Manifestaciones no motoras

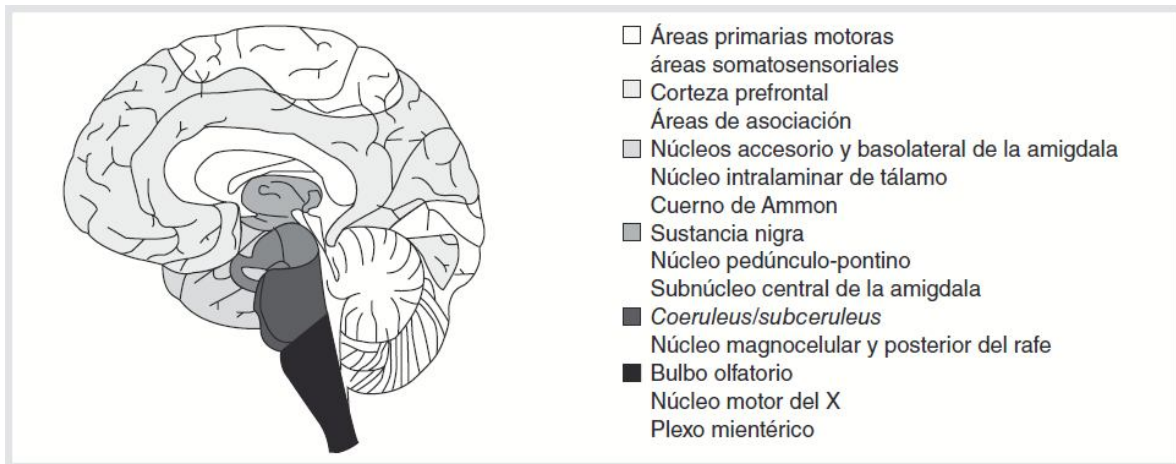
Las manifestaciones motoras de la EP son el resultado de pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, las cuales han desaparecido en un 60% cuando inicia el cuadro motor, con un contenido estriatal de dopamina reducido en un 80%. Los síntomas no motores son comunes en todos los estadios de la enfermedad y representan frecuentemente las principales molestias de los pacientes, influyendo en su calidad de vida (como predictores de morbilidad, generando costos y altas tasas de institucionalización), aunque pasan desapercibidos debido a la ausencia de queja espontánea en las personas y a la falta de cuestionamiento sistemático de los profesionales de la salud; son heterogéneos e incluyen: hiposmia, disfunción cognitiva, trastornos psiquiátricos, del sueño (somnolencia excesiva de día y trastorno del comportamiento de la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR)) y disfunción autonómica. Todos ellos son ahora aceptados como parte integral del espectro de la EP y la evidencia por clínica, neuroimagen y patología sugiere que algunas alteraciones como la disfunción olfatoria y los trastornos del sueño pueden presentarse antes de los signos motores clásicos. El desarrollar herramientas para detectar estadios tempranos de la enfermedad permitirá identificar pacientes que se beneficiarían del tratamiento temprano con el fin de disminuir la pérdida neuronal (neuroprotección), ya que en la actualidad el tratamiento está dirigido a la mejora de los síntomas motores por un tiempo limitado y está asociado al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias (3, 9, 16, 22, 23, 24, 27).

Patológicamente la EP se ha definido por los hallazgos de cuerpos de Lewy, resultado de la agregación de α -sinucleína (α -SN), la cual es una proteína que participa en la regulación de la transmisión sináptica a través del reciclaje y almacenamiento de neurotransmisores. Su agregación conlleva a la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra e hipotéticamente se conceptualiza que ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema ubiquitina-proteosoma (encargado de la degradación de proteínas). Recientemente Braak, et al han propuesto que la enfermedad por agregación comienza en la médula oblongada y progresa progresivamente predeciblemente en un patrón caudal a rostral, alcanzando la sustancia negra del mesencéfalo después de afectar de manera extensa el tallo cerebral; la clasificación de Braak por estadios está basada en hallazgos neuropatológicos con seis cambios secuenciales y aditivos ante la presencia de depósitos de α -SN (cuerpos de Lewy) en el cerebro, corazón y nervios periféricos autonómicos en correlación con los síntomas no motores (22, 25, 26). Se describen a continuación (figura 1):

- Estadio 1 de Braak: afección del bulbo olfatorio, núcleo olfatorio anterior, núcleo motor del vago, plexo mientérico y colon. Desde el punto de vista clínico se presenta estreñimiento (60-80% de los pacientes), afección simpática (corazón, cadena simpática, plexo pélvico), parasimpática (trastornos urinarios y disfunción eréctil), pérdida del olfato (se altera tanto la detección, identificación como la discriminación de olores en 90% de los casos).
- Estadio 2 de Braak: afección del complejo coeruleus/subceruleus (CSC), núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafé. Clínicamente se manifiestan: depresión, trastornos del sueño (especialmente con el daño de CSC y núcleos reticulares, siendo de 1.5 a 3.5 más comunes en estos pacientes).

- Estadio 3 de Braak: afección de sustancia negra pars compacta, núcleo pedúnculo pontino parte compacta y subnúcleo central de la amígdala. En la clínica surgen las manifestaciones motoras típicas como se describen en la etapa 1 de la clasificación de Hoehn y Yahr (temblor, rigidez, bradicinesia). Simultáneamente se forman cuerpos de Lewy en núcleo septal medial, núcleo intersticial de la banda diagonal de Broca, núcleo colinérgico basal de Meynert y núcleo histaminérgico tuberomamilar. Al perderse el 50% de neuronas de la sustancia negra comienzan los síntomas. Hay también trastornos de memoria, demencia o alucinaciones por fármacos debido a sus proyecciones corticales.
- Estadio 4 de Braak: afección de núcleo intersticial de la estría terminalis, núcleo accesorio cortical y basolateral de la amígdala, claustró ventral, núcleo intralaminar del tálamo, sector CA2 del cuerno de Ammon y la corteza temporal anteromedial. La enfermedad es difusa por lo que es difícil predecir la correlación clínica. Hay mayor deterioro cognitivo, emocional y autonómico, cambios somatomotores y posiblemente oculomotores, trastorno compulsivo, conducta de apuesta patológica o hipersexualidad.
- Estadio 5 de Braak: afección de corteza prefrontal y áreas de asociación sensorial terciarias; hay daño extenso y severo de la corteza. Las neuronas piramidales neocorticales se afectan principalmente en las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. Clínicamente se correlaciona con cambios en el balance que ocasiona caídas frecuentes, caracterizando a las etapas 3 y 4 de Hoehn y Yahr, así como alteración del gusto y empeoramiento del deterioro cognitivo.
- Estadio 6 de Braak: afección de áreas motora y somatosensorial primarias. Hay demencia e inmovilización (22, 26).

Figura 1. Modelo de seis estadios de Braak iniciando en el plexo mientérico y núcleo olfatorio anterior (estadio 1) progresando a regiones caudales del tallo cerebral (estadio 2). En estadios 3 y 4 se afecta la sustancia negra y otros núcleos profundos del mesencéfalo, y para los estadios 5 y 6 existen cuerpos de Lewy en estructuras límbicas y neocorteza (22).



Los conceptos propuestos por Braak todavía están por definirse, ya que estudios retrospectivos clinicopatológicos mostraron que hay otras vías de diseminación patológica de las inclusiones (modificado esto probablemente por patologías concomitantes o factores genéticos, siendo de 6.3-43% de los casos con diagnóstico clínico de EP que no siguieron el patrón progresivo caudo-rostral), además de que por cada paciente con la patología descrita y la enfermedad, hay otra persona que despliega los mismos hallazgos neuropatológicos y permanece neurológicamente íntegra. Hasta en un 7-8.3% con inclusiones de α -SN positivas en el mesencéfalo no tenían estos depósitos en el núcleo motor del vago (27).

Trastornos del sueño en la EP

En la EP los trastornos del sueño son considerados síntomas no motores importantes. El grupo incluye: somnolencia diurna excesiva, trastornos respiratorios del sueño, síndrome de piernas inquietas (con y sin movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño), insomnio (problemas del inicio, mantenimiento y fragmentación del sueño, despertares al alba, impresión subjetiva de sueño nocturno no reparador, todos los cuales llevan al deterioro de funcionamiento diurno), pesadillas, trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y parasomnias del sueño no MOR (despertares confusionales, sonambulismo, somniloquios, comer al dormir y conducta sexual durante el sueño), los cuales se estima ocurren en un 60-98% de los enfermos (por separado, la prevalencia reportada para los trastornos del sueño por la noche es del 18-98% —discretamente más alta entre mujeres que hombres— y para la somnolencia diurna excesiva del 11-84%). James Parkinson en su ensayo e 1817 notó que, además de los síntomas motores, la interrupción del sueño afectaba significativamente a muchos de los pacientes que estudió; describió lo siguiente: “durante el sueño ocurren movimientos trémulos de los miembros y van en aumento hasta que despiertan al paciente, frecuentemente en un estado de agitación y alarma”. Esta puede ser la primera descripción del trastorno conductual del sueño MOR (1, 28, 30). Tanto el proceso de la misma enfermedad como la medicación antiparkinsoniana se consideran causantes de estos trastornos. Se ha encontrado en estudios con modelos de regresión que su relación con agonistas dopaminérgicos, L-dopa y la severidad de la enfermedad varía si se tratan de trastornos para dormir de noche o de somnolencia diurna excesiva, posiblemente por diferencias en la conceptualización de dichas manifestaciones, en la población de estudio y en la calidad metodológica de las investigaciones (29, 30). En el estudio PRIAMO los trastornos del sueño se relacionaron con mayor duración de la enfermedad (24).

Fisiopatología (27). El control preciso del ciclo circadiano sueño/vigilia y el ciclo ultradiano sueño MOR/no MOR no ha sido totalmente dilucidado. Sin embargo hay ciertas generalizaciones que tiene evidencia científica sólida; el sistema reticular activador ascendente (SRAA) juega un rol central en el mantenimiento de la vigilia. Hay dos vías que ascienden hacia el tálamo, una ventral y otra dorsal y los neurotransmisores involucrados son: acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina e hipocretina (orexina). Las neuronas colinérgicas en la porción tegmental laterodorsal del puente y los núcleos tegmentales pedunculopontinos incrementan su tasa de disparo aproximadamente 1 minuto antes del primer cambio electroencefalográfico hacia un estado desorganizado (inicio del sueño MOR); estas neuronas mencionadas mandan fibras por la vía dorsal hacia el tálamo desde donde se proyectan a los núcleos talámicos de relevo, intralaminares y reticulares del mismo. Esta aferencia colinérgica manda un gran flujo de información a través del tálamo hacia la corteza para promover la desincronización cortical (activación talamocortical); sus tasas de disparo son específicas de la fase del sueño, con la mayor frecuencia durante la vigilia y la menor durante las etapas N1 y N3 del sueño no MOR. Durante el sueño MOR abruptamente se vuelven a activar (posiblemente por desinhibición monoaminérgica. Poblaciones neuronales mixtas colinérgicas y GABAérgicas en la porción basal del tallo cerebral (núcleo preóptico magnocelular en la sustancia innominada, núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal de Broca) mandan proyecciones a lo largo de la corteza, hipocampo y amígdala y tienen tasas de disparo similares a los núcleos previamente mencionados.

El segundo brazo del SRAA inerva el hipotálamo por la vía ventral; estas neuronas son monoaminérgicas e incluyen: locus coeruleus (LC) con noradrenalina (NA), núcleos del rafé dorsales y medios serotoninérgicos, neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal ventrolateral y las neuronas histaminérgicas originadas en el núcleo

tuberomamilar. Estos mandan fibras, de regreso al tallo cerebral, al área preóptica ventral y subsecuentemente a la corteza cerebral completa. Estas neuronas también tienen tasas específicas de disparo; colectivamente lo hacen más rápido durante la vigilia, disminuyen durante sueño no MOR y casi se detienen durante el sueño MOR. Todos sus neurotransmisores son asociados con el mantenimiento del estado de despierto.

El reciente descubrimiento de neuropéptidos excitatorios del ciclo sueño/vigilia (hipocretina 1 y 2) ha añadido mayor hondura en el conocimiento de la regulación de dicho ciclo y ha ofrecido nuevas explicaciones etiológicas para la narcolepsia. También podría explicar algunos de los aspectos no motores de la EP (somnolencia excesiva diurna por ejemplo). Estos dos neuropéptidos se producen del precursor preprohipocretina en un pequeño número de células localizadas en regiones pareadas de núcleos laterales del hipotálamo. Estas neuronas tienen proyecciones difusas a través del sistema nervioso central (SNC), incluyendo grupos celulares adyacentes dentro del hipotálamo, sistema límbico, sustancia gris periacueductal, raphe dorsal y el núcleo parabraquial lateral; a su vez, reciben aferencias de neuronas GABAérgicas, glutaminérgicas y colinérgicas. Hay dos receptores conocidos para las hipocretinas, ambos acoplados a proteína G con efectos excitatorios y especificidad de unión a las hipocretinas, lo que apoya que cada una tiene diferentes funciones. Parece que la hipocretina 1 es responsable de mantener episodios de vigilia y sueño, mientras que la hipocretina 2 mantiene el tono muscular mientras se está despierto. El hipotálamo lateral contiene muchos grupos celulares con producción de neurotransmisores con diferentes efectos en la regulación del ciclo sueño/vigilia; por ejemplo, hay neuronas que contienen la hormona concentradora de melanina, encontrada codistribuida en las neuronas que producen hipocretinas, siendo activas durante el sueño, con poca activación durante sueño no MOR e incremento significativo durante sueño MOR. También hay evidencia de que estas neuronas

activamente inhiben los sistemas ascendentes monoaminérgicos para suprimir la vigilia a través de retroalimentación a los mismos grupos neuronales monoaminérgicos que son activados por hipocretinas. Otro grupo hipotalámico lateral promotor del sueño, que ha sido identificado, es GABAérgico; el GABA y la galanina son neurotransmisores inhibitorios encontrados en el área preóptica ventrolateral y el área preóptica medial, ambos instrumentos del inicio del sueño. Las neuronas del área preóptica ventrolateral disparan más durante el sueño no MOR, con disminución significativa durante el MOR y son silentes en la vigilia. Respecto al área preóptica medial, ésta empieza a disparar justo antes del sueño no MOR y persiste durante éste y el sueño MOR; esto lleva a la hipótesis de que esta zona inicia el sueño, mientras que la ventrolateral es necesaria para mantenerlo.

El conocimiento de la neuroquímica y neuroanatomía de los centros del sueño es importante para entender los posibles mecanismos involucrados en la patología del sueño que acompaña a la mayoría de los pacientes con EP.

Trastorno conductual del sueño MOR y su relación con la enfermedad de Parkinson

(28). El núcleo sublaterodorsal (o subceruleus) produce GABA y glutamato; tiene un subgrupo de proyecciones al bulbo medial y el asta anterior de la médula espinal, estando muy activo durante sueño MOR. Estudios han mostrado que su activación produce atonía y actividad electroencefalográfica parecida a la observada en sueño MOR; también hay fuerte evidencia de que sus neuronas son inhibidas por neuronas supresoras del sueño MOR en el puente medio. Estas neuronas GABAérgicas están localizadas en un arco que inicia en la sustancia gris periacueductal ventrolateral en el tegmento mesopontino y se extienden hacia el tegmento lateral; éstas dos zonas inhiben al núcleo sublaterodorsal o subceruleus y éste, a su vez, inhibe a las dos primeras, lo que da lugar al circuito de

encendido-apagado del sueño MOR. En el esquema de Braak el proceso patológico involucra al núcleo sublaterodorsal, la formación reticular magnocelular y estructuras alfa perilocus coeruleus en el estadio 2. Durante el sueño MOR normalmente hay pérdida del tono muscular en todos los músculos voluntarios con excepción del diafragma y los músculos extraoculares (con incapacidad para actuar los sueños); en el trastorno del MOR sin atonía, hay pérdida de este mecanismo protector. Todas las personas existimos normalmente en tres estadios: despierto, sueño no MOR y MOR; este esquema se encuentra en casi todas las especies animales, siendo los estudios en estos seres de gran provecho. Entonces, el trastorno conductual del sueño MOR se caracteriza porque en él persiste el tono muscular y, por lo tanto, hay actividad motora/conductual + sueños; los pacientes describen episodios recurrentes de movimientos corporales vigorosos y súbitos de la cabeza, extremidades, asociados a sueños donde el paciente se defiende en contra de alguien o alguna amenaza. En sus formas más severas los pacientes o sus compañeros de cama sufren lesiones (3, 22, 28). En ausencia de cualquier otro trastorno neurológico, se le denomina forma idiopática. Cuando ocurre como consecuencia de fármacos/drogas o acompaña a un trastorno neurológico ya conocido (como narcolepsia o enfermedades neurodegenerativas) se considera secundario o sintomático. Es posible documentarlo en la videopolisomnografía y puede observarse en otros trastornos como la apnea obstructiva del sueño, sonambulismo, terrores nocturnos en adultos, síndrome de estrés postraumático o como efecto de alcohol y consumo/abstinencia de otras drogas. La Academia Americana de la Medicina del Sueño estipula que el diagnóstico de este trastorno debe ser por hallazgo polisomnográfico de sueño MOR sin atonía y ya sea historia de lesiones, lesiones potenciales o comportamiento anormal en el sueño durante el estudio. Lesiones del núcleo subceruleus en ratas y gatos producen comportamientos anormales consistentes en actividad motora compleja durante sueño MOR consistente

con el síndrome humano. Boeve et al. han propuesto que en humanos dicho núcleo tiene proyecciones hacia las interneuronas espinales y son la vía final que causa inhibición activa de la actividad muscular esquelética en sueño MOR; la lesión de éste, por lo tanto, disminuirá la inhibición de las motoneuronas espinales de forma directa o indirectamente por interneuronas (32). Una observación muy interesante en relación a la calidad del comportamiento motor y del lenguaje durante el sueño MOR en pacientes con EP es que sorprendentemente hay una mejora en la velocidad, fuerza, fluidez, calidad de lenguaje, articulación, volumen y capacidad de ser entendido; este fenómeno también se ha observado en pacientes con atrofia de sistemas múltiples, pero con mejor grado de mejoría (33). Se ha propuesto, entonces, que los movimientos observados en este trastorno del sueño se originan en la corteza motora y descienden a través de los tractos piramidales que son normales, evitando al sistema extrapiramidal debido a lesiones de las vías pontomedulares que normalmente facilitarían la atonía del sueño MOR (34). La asociación entre el trastorno conductual del sueño MOR y la EP fue descrita primero por Schenck, et al en 1996, observando que hubo aparición tardía de síntomas parkinsonianos en 38% de 29 hombres con diagnóstico previo del trastorno mencionado (35). Desde entonces han habido numerosos casos que reportan al asociación, con algunos casos que desarrollan el trastorno conductual del sueño MOR incluso 50 años antes de la manifestaciones motoras típicas de EP (36). Sin embargo esta asociación no es exclusiva, ya que también se le encuentra en la demencia por cuerpos de Lewy, falla autonómica pura y otras condiciones que comparten hallazgos patológicos (37); también se ha encontrado en parálisis supranuclear progresiva, atrofia espinocerebelosa tipo 3, así como un caso con esclerosis lateral amiotrófica y uno de enfermedad de Alzheimer.

La frecuencia del trastorno conductual del sueño MOR en la EP se ha reportado del 33 al 60%. Al parecer se presenta cuando hay suficiente degeneración de los núcleos del tallo

cerebral ya comentados, lo cual podría explicar la discrepancia entre la progresión patológica propuesta por Braak y los hallazgos clínicos de los pacientes (28).

Somnolencia diurna excesiva en la EP (28). Se define como somnolencia inapropiada y poco deseable durante las horas de vigilia y es una de las quejas más comúnmente reportadas en los pacientes con EP, afectando a una población que abarca del 15 al 50% comparados con controles de la misma edad. El grado de afectación es determinante de la calidad de vida. Es multifactorial (sueño fragmentado por desórdenes del sueño primarios como apnea obstructiva, movimientos periódicos de extremidades inferiores, narcolepsia, hipersomnias idiopáticas o sueño nocturno insuficiente inducido por comportamiento). Fármacos, síndromes dolorosos y otros trastornos médicos y psiquiátricos también se pueden asociar con la somnolencia diurna excesiva. Su severidad en la EP se incrementa directamente con la severidad y duración de la enfermedad, aunque ha habido reportes contradictorios entre la asociación de la etapa de Hoehn y Yahr y la somnolencia (38, 39). Se ha sugerido que se relaciona a los cambios patológicos del tallo cerebral, por efectos directos sobre los centros específicos de sueño MOR y no MOR. Sin embargo algunos agentes dopaminérgicos han sido implicados como la causa de ataques súbitos de sueño y somnolencia excesiva diurna, similares a los observados en pacientes con narcolepsia (la cual muestra somnolencia diurna excesiva severa e intrusiones de sueño MOR durante la vigilia – en forma de cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones y fragmentación del sueño). La narcolepsia con cataplejía se caracteriza por pérdida de neuronas secretantes de hipocretina en el hipotálamo lateral, hallazgo que no ha sido contundentemente encontrado en la EP. Se ha informado que conforme avanza la EP hay pérdida de dichas células, llegando a encontrarse que en el estado 1 de Braak es del 23%, mientras que en el estadio 5 llega a ser del 62%, aunque esto no se relaciona con la duración de la enfermedad. Se propone que este mecanismo

junto con los cambios simultáneos en las neuronas dopaminérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas (que participan en la vigilia) producen la somnolencia excesiva diurna (40). En 1999 Frucht y sus colegas reportaron 8 pacientes con EP que tuvieron ataques abruptos de sueño mientras manejaban, 5 de los 8 sin pródromos de somnolencia; los 8 tomaban pramipexol y uno además ropinirol. Esta manifestación se detuvo al suspender la medicación (41). Desde entonces ha habido numerosos reportes para el consumo de éstos y otros agentes como pergolide, bromocriptina, carbegolide, apomorfina, lisuride, piribedil, levodopa, tolcapone y entecapone (28).

El papel de la dopamina en la regulación sueño/vigilia permanece poco clara. Desde el punto de vista farmacológico, su liberación y la inhibición de su recaptación por estimulantes potentes como las anfetaminas muestran promoción de la vigilia. De hecho, a los bloqueadores de receptores dopaminérgicos se les han reconocido propiedades somníferas durante largo tiempo (clorpromazina, haloperidol). Ahora se ha podido apreciar que la dopamina puede tener función bifásica, ya que con dosis bajas de agonistas que se pegan a receptores autoinhibitorios se reduce la cantidad de dopamina y provoca somnolencia; en cambio, altas dosis estimulan directamente los centros que producen el despertamiento (28, 42).

Algunos estudios han asociado la somnolencia diurna excesiva a la presencia también de demencia (29, 30, 31).

Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades en la EP (28). El síndrome de piernas inquietas (RLS por sus siglas en inglés, ya ampliamente conocidas) es un trastorno neurológico frecuente, el cual afecta al 4-10% de la población general. Las manifestaciones incluyen sensaciones incómodas y poco placenteras en las extremidades (usualmente las pélvicas) que inician o empeoran durante periodos de

inactividad, mejorando con el movimiento y empeorando por la noche. En muchos, pero no en todos los pacientes, hay asociado un componente motor del tipo de movimientos periódicos de las extremidades (MPE) que usualmente ocurre durante el sueño y a veces durante la vigilia; este problema motor puede acompañar al RLS o puede ser independiente. Su fisiopatología todavía no es clara pero se ha asociado a deficiencia de hierro y deterioro de los sistemas dopaminérgicos cerebrales (43, 44). El hecho de que responde contundentemente a los agentes dopaminérgicos se ha considerado la base para relacionarlo con la EP. Se han realizado varios estudios para examinar la frecuencia de RLS en EP; la frecuencia aceptada en lo general es del 10 al 20%.

Sueño MOR, alucinaciones y EP (28). El tratamiento con agentes dopaminérgicos se ha asociado con alucinaciones hasta en 40% de los pacientes con EP. Fénelon mostró que hay tres factores que de forma independiente pueden predecir alucinaciones visuales: deterioro cognitivo severo, duración de la EP y somnolencia diurna (45); la asociación con el trastorno conductual del sueño MOR al parecer incrementa también el riesgo de alucinaciones hasta en un factor de 3 (45). Se ha postulado que la degeneración del tallo cerebral responsable del trastorno conductual del sueño MOR también es responsable de las intrusiones de tipo sueño durante la vigilia, lo cual se manifiesta como alucinaciones (47, 48). El mejor tratamiento para este problema es la suspensión de agentes anticolinérgicos centrales, ansiolíticos, antidepresivos y opioides. El uso de los nuevos antipsicóticos atípicos ha reducido las alucinaciones sin empeoramiento motor sustancial en la EP, pero sus efectos en el trastorno conductual del sueño MOR no se ha estudiado.

Trastornos respiratorios del sueño en la EP (28). Su frecuencia es de aproximadamente 20-60% (49, 48, 51). Esta asociación es inesperada dado que el patrón usual del paciente con EP no es ser obeso (factor mayor en el desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño). Posibles explicaciones etiológicas incluyen la disminución del

tono muscular de la vía aérea superior debido a degeneración de neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral que los inervan, deficiencia en la coordinación de los músculos respiratorios o disrregulación autonómica.

“Off” nocturno (52). Se describió en 1988 en un 65% de pacientes con EP, quienes mostraron dificultad para darse vuelta en la cama. Los síntomas de la etapa “off” contribuyen a la poca movilidad en la cama, sin poder encontrar una posición comfortable. Al parecer son muy pocos los que han estudiado la influencia que esto tiene en la calidad y estructura del sueño.

Discinesias (52). Las que son inducidas por levodopa en algunas ocasiones son más intensas por la tarde (tal vez por efecto acumulativo de dosis); algunos pacientes se pueden quejar de que este problema “estorba” el inicio del sueño o lo fragmenta cuando regresan en los momentos de ciertos despertares nocturnos. No hay datos formales de su prevalencia e influencia nocturna.

Evaluación de la calidad del sueño y sus trastornos en el paciente con EP (28).

Uno de los primeros instrumentos ideados para medir el impacto de las dificultades del sueño sobre la calidad de vida fue el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, primeramente descrito en 1989 como un cuestionario de autoevaluación, el cual evalúa las noches de un mes. Las preguntas están hechas para determinar en cuanto al sueño: el tiempo medio del mayor periodo de sueño, su latencia, qué trastornos presenta (trastornos respiratorios del sueño, sueños, dolor, uso de fármacos para dormir, sacudidas/patadas, inquietud) y su calidad subjetiva (28, 53). En 1987 fue cuando se introdujo la UPDRS para codificar y cuantificar los signos y síntomas con fines clínicos y de investigación; tiene cuatro secciones y dos preguntas relacionadas con síntomas durante el sueño, la primera en relación al “dar vueltas en la cama y ajustar la ropa de

cama”, la segunda es una pregunta de “sí, no” sobre la presencia de alguna dificultad con el sueño, tal como insomnio o hipersomnolencia (28). Con el incremento de la conciencia de la importancia de los trastornos del sueño en el contexto de la EP, en el 2002 se publicó la Escala del Sueño para EP (PDSS por sus siglas ampliamente conocidas en inglés). Es una escala visual análoga dirigida a los 15 síntomas más frecuentemente relacionados a trastornos del sueño; se le pide al sujeto que los califique él mismo en rangos como “horrible-excelente”, “siempre-nunca”, “frecuente-nunca”. El ítem 1 califica la calidad total del sueño; ítems 2 y 3 preguntan sobre el inicio del sueño e insomnio del mantenimiento del mismo; ítems 4 y 5 sobre inquietud nocturna; ítems 6 y 7 sobre psicosis nocturna/análisis onírico; ítems 8 y 9 acerca de nocturia; ítems 10 al 13 si hay síntomas motores nocturnos; ítem 14 sobre si el sueño ha sido reparador e ítem 15 acerca de si dormita en el día (54). También en el año 2002 se publicó otra escala para analizar el sueño y la somnolencia (SCOPA-sleep) durante el mes previo (55).

En el año 2008 Martínez Martín evaluó ambas escalas en 187 pacientes, concluyendo que ambas son válidas para evaluar los trastornos del sueño en la EP, con la ventaja de que PDSS provee un perfil acerca de potenciales causas de “mal sueño”, pero por otro lado, es insuficiente para evaluar la somnolencia diurna. Mientras que el SCOPA-sleep busca trastornos del sueño nocturnos y somnolencia diurna de forma equivalente pero no explora la etiología (56). Afortunadamente una de estas escalas, la PDSS actualmente está validada al español por el mismo Martínez-Martín (57).

Conforme se fue adquiriendo mayor conciencia sobre la existencia de síntomas no motores en la EP, surgió una nueva escala (la Escala de Síntomas no Motores —NMSS por sus siglas ampliamente conocidas en inglés—) la cual fue validada en un estudio internacional en el año 2007, conteniendo 30 preguntas sobre las manifestaciones cardiovasculares, de sueño/fatiga, de ánimo/cognición, problemas de percepción, de

atención/memoria, gastrointestinales, urinarias, de función sexual y misceláneas (58). En relación con el sueño, incluye: quedarse dormido sin intención, fatiga o falta de energía, dificultad para el inicio del sueño e inquietud en miembros pélvicos (59).

En el año 2010 se revisó y validó la PDSS-2; ahora se expandió el rubro de trastornos del dormir durante la noche y hay 5 categorías para incluir condiciones que se pasaron por alto en la primera versión (piernas inquietas, acinesia, dolor nocturno y trastornos respiratorios del sueño). Hay 15 preguntas sobre el dormir y perturbaciones nocturnas que requieren ser evaluadas por el individuo mismo desde 0 (nunca), hasta 4 (muy frecuente); siendo el puntaje total de 0 (no hay trastorno) hasta un máximo de 60 puntos (60). Se ha demostrado que la fatiga está significativamente relacionada con reducción de la calidad de vida de pacientes con EP y que, a su vez, el grado de fatiga está estrechamente relacionado con la calidad y cantidad de sueño nocturno; la PDSS-2 es capaz de encontrar este factor sin necesidad de escalas adicionales. Además nos ofrece ahondar en el impacto que tiene la severidad de los síntomas motores al dormir en tres áreas: la primera abarca síntomas motores nocturnos como acinesia, distonía al alba, temblor al estar despierto en la noche, movimientos de las extremidades durante la noche, inquietud y preguntas acerca del contenido de los sueños (aunque no hay preguntas específicamente referidas al trastorno conductual del sueño MOR); la segunda área se enfoca en síntomas no motores nocturnos específicos de EP (alucinaciones, estados confusionales, dolor, calambres, trastornos respiratorios del sueño e inmovilidad); por último, la tercera área envuelve trastornos del sueño específicos como insomnio, sueño fragmentado, calidad del sueño en relación a sentirse cansado o somnoliento tras el mayor periodo de sueño, nocturia y la evaluación general de la percepción del paciente sobre cómo durmió las 7 noches pasadas. Se dejó de fuera a propósito la somnolencia diurna para intentar mantener la concentración sobre las características nocturnas (60).

La elaboración de la PDSS-2 ha permitido a investigadores y clínicos medir los efectos de los fármacos viejos y nuevos al tratar tanto síntomas motores y no motores durante el sueño (28).

Factores de confusión al evaluar los trastornos del sueño (28).

Pueden existir situaciones que provoquen confusión al evaluar clínicamente a los pacientes, provocando somnolencia excesiva en el día o insomnio nocturno. El sueño y la vigilia son estados fisiológicos entre los que transitamos sin superposición; sin embargo, si hay interrupciones continuas de cualquiera de los dos, se desarrolla un resultado negativo en ambos. La queja de somnolencia diurna puede entonces ser normal o anormal dependiendo de la hora del día y la cantidad/calidad del sueño la noche previa. En aquellos que tienen sueño fragmentado, se va desarrollando la suma de una “deuda de sueño” que provoca individuos somnolientos persistentemente (61).

Sin embargo, es de hacer notar que todavía se necesita un instrumento que refleje el espectro completo de perturbaciones del sueño en pacientes que manifiestan los síndromes parkinsónicos (28).

Relación entre las manifestaciones motoras y los trastornos del sueño en EP.

Hasta hace algunos años se empezó a especular respecto a la posible relación que podrían guardar los trastornos del sueño con los subtipos clínicos de EP. En varias publicaciones se ha visto tendencia a encontrar, por ejemplo, que los subtipos de predominio rígido-acinético, pacientes con mayor duración de la enfermedad, mayor puntaje en la escala de Hoehn y Yahr y dosis más altas de levodopa muestran más frecuentemente trastorno conductual del sueño MOR. Esta es una de las razones por las que se propone que los patrones de neurodegeneración varían entre los pacientes, explicando esto la diversidad de los cuadros clínicos (en los aspectos motores y no motores) (62, 63, 64, 65, 66). La presencia de discinesias por levodopa o por el propio

curso clínico de la EP se relaciona con dificultad para dar vuelta en la cama, lo que fragmenta el sueño del paciente (52, 67).

OBJETIVOS

Específico

Estimar si existe alguna diferencia entre la prevalencia de los trastornos del sueño, mediante la aplicación de la PDSS-2, de los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan la variedad rígido-acinética y los que tienen el subtipo temblor dominante, que acuden a la consulta externa de movimientos anormales del Hospital General de México.

Secundarios

Valorar si guarda alguna relación la prevalencia de trastornos del sueño con la etapa de Hoehn y Yahr y la duración de la enfermedad de Parkinson.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se realiza un arduo trabajo para la caracterización de los fenómenos no motores en la EP, dado que se propone que su identificación en la etapa premotora puede derivar en tratamientos neuroprotectores; y, además, su presencia y tratamiento en el resto de las etapas implica mejoría de la calidad de vida de los pacientes con EP. Se han realizado varios estudios a nivel mundial que muestran la alta prevalencia de trastornos del sueño en todas las etapas de la EP, intentando relacionarlos con ciertos factores propios de la enfermedad, como subtipo motor, duración prolongada y progresión. Sin embargo hasta la fecha no hay estudios que comparen sus prevalencias entre las variantes rígido-acinética y temblor dominante de forma grupal; si llegara a encontrarse cierta diferencia, esto podría tener implicaciones patológicas, de diagnóstico y tratamiento.

En la población mexicana son todavía pocos los estudios donde se buscan los trastornos del sueño en la EP y casi ninguno aplica la escala PDSS-2. Además, al hacer revisión de la literatura mundial, esta escala no se ha aplicado buscando diferencias en cuanto al puntaje entre los diferentes subgrupos clínicos.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional, prolectivo.

Población diana

Pacientes con enfermedad de Parkinson

Población de estudio

Pacientes con enfermedad de Parkinson que acuden a la consulta externa de movimientos anormales del Hospital General de México

Variables

Independientes

Características demográficas

Tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson

Hoehn y Yahr

Minimental

Dependientes

Resultado del test PDSS

De confusión

Comorbilidad con epilepsia

Trastornos del sueño primarios

Tratamiento recibido

Enfermedades diferentes a la EP asociadas a trastornos del sueño

Selección de la muestra

Se tomaron en cuenta a todos los pacientes que acuden a la consulta externa de movimientos anormales del Hospital General de México, en el periodo establecido en el cronograma.

Criterios de selección

Inclusión

Ambos sexos

Edad mayor a 18 años

Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson establecido por la aplicación de los criterios del UK Brain Bank Criteria por un neurólogo experto en movimientos anormales.

Exclusión

Enfermos con comorbilidad orgánica cerebral

Procedimientos

- Se obtuvieron las fotocopias de la escala PDSS-2 y MMSE para proporcionarse al neurólogo experto en movimientos anormales.
- A los pacientes con EP, ya conocidos por el servicio y de reciente captación, que acuden a sus citas con el experto (desde enero hasta junio del 2013), se les

aplicaron las encuestas (PDSS-2 y Minimental Folstein) como parte de su valoración rutinaria.

- Si no había suficiente tiempo en la consulta, se les dio cita para realizara otro día.
- Se hizo revisión neurológica para clasificarlos en subtipo motor, escala de Hoehn y Yahr y puntuación de UPDRS.
- Una vez acabado el periodo de reclutamiento se procedió a la captura de datos de los expedientes
- Posteriormente se realizó el análisis estadístico y obtención de conclusiones

Análisis estadístico

Para los datos demográficos se hizo análisis descriptivo, obteniéndose medidas de tendencia central.

Para el análisis de ambos grupos catalogados por subtipo motor, se realizó t de Student.

Consideraciones éticas

Es un estudio observacional que no amerita invasión de los pacientes.

Las encuestas realizadas a los pacientes se realizan de forma rutinaria como parte de la valoración integral del paciente con enfermedad de Parkinson; se mantiene la confidencialidad y el hecho de aceptar contestar la encuesta equivale al consentimiento dado por ellos para participar de sus datos en este trabajo.

Recursos para el estudio

Estructurales

- Consulta externa de Neurología de adultos del Hospital General de México.

- Fotocopias de la escala PDSS-2 en español (proporcionadas como parte de la papelería del hospital para complementación del expediente en los pacientes).
- Escala Hoehn y Yahr
- Escala UPDRS
- Escala de Minimental Folstein
- Estuche de diagnóstico neurológico
- Plumas, computadora lap top

Humanos

- Médico residente de neurología
- Médico neurólogo experto en movimientos anormales
- Pacientes con EP de la consulta externa de Neurología

Cronograma de actividades (ANEXOS)

RESULTADOS

Se analizaron 37 pacientes en total, con rangos de edades entre 29-78 años, 12 pertenecientes al grupo de con predominio de temblor (32%), 25 con predominio rígido-acinético (67%) (tabla 1); 20 pacientes fueron hombres (54%) y 17 mujeres (46%), lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial respecto a la mayor prevalencia en el sexo masculino (tabla 2). Del total, 19 pacientes (51%) se encontraron con puntaje de Hoehn y Yahr 2; entre los pacientes con peor puntaje en la escala de Hoehn y Yahr (de 3 a 5), la mayor parte de ellos se catalogaron dentro del grupo rígido-acinético (63%) (tabla 3). Respecto a los puntajes del PDSS-2, separándolos en grupos de 0-20 (grupo 1), 20-40 (grupo 2), 40-60 (grupo 3), se encontró que en el primer grupo hubo 19 pacientes con variante rígido-acinético (76%), 6 con temblor dominante (24%), en el segundo grupo 4 rígido-acinéticos (40%), 6 con temblor (60%). En el tercer grupo, de los que duermen peor, el 100% fueron rígido-acinéticos (tabla 4). Con análisis estadístico t de Student se encontró se encontró que el puntaje medio en la escala PDSS-2 para pacientes rígido-acinéticos prácticamente no varió respecto a los de temblor dominante (14.32 vs 15.33 respectivamente, con desviación estándar de 11.8 y 7.4 para cada grupo), con poca significancia estadística (0.466). Respecto a los pacientes que peor duermen (grupo 3 de PDSS-2) el puntaje promedio de Hoehn y Yahr fue de 2.5, con desviación estándar de 0.707; para el grupo 1 fue de 1.8 (desviación estándar 0.533). respecto a la duración de la enfermedad, ésta fue de 7 años (desviación estándar 1.4) en el grupo 3; en cambio, el grupo con puntajes más bajos de escala de sueño (grupo I) tuvo una duración de la enfermedad media de 4.18 años (desviación estándar 3.18) (tabla 5).

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo, se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa respecto a la calidad del sueño si se correlaciona con el subtipo clínico (rígido-acinético vs temblor dominante). En concordancia con la literatura mundial, se encontró mayor cantidad de pacientes del sexo masculino y los pacientes que peor duermen tienen mayor duración de la enfermedad y mayor puntaje de Hoehn y Yahr.

CONCLUSIONES

Este estudio tiene las desventajas de contar con un tamaño de muestra muy pequeño y no tener un grupo control. Además no se consideraron otras variables subclínicas de Parkinson descritas en algunos artículos (hasta 4-6 subgrupos). Además el estándar de oro para determinar la presencia de trastornos de sueño es la video-polisomnografía.

Sin embargo, es un primer intento de aplicar escalas de tamizaje de trastornos del sueño en pacientes mexicanos del Hospital General de México, siendo este un punto importante para intervenir y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se encontró correlación con la literatura mundial, respecto a que a mayor duración de la enfermedad y progresión, hay peor calidad del sueño.

Se necesitan muchos más estudios descriptivos en la población con EP del Hospital General de México para, posteriormente, realizar estudios de causalidad más concluyentes.

ANEXOS

Cronograma de actividades

Enero, Febrero, Marzo, Abril, Mayo, Junio 2013	Aplicación de encuestas PDSS-2, MMSE a pacientes que acuden a seguimiento y de reciente captación (EP) en consulta externa de movimientos anormales. Exploración física y clasificación en puntaje UPDRS, estadio Hoehn y Yahr
Julio 2013	Captura de datos de los expedientes. Análisis estadístico. Formateo de tesis

Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS-2) en español.



CLINICA DE MOVIMIENTOS ANORMALES
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2)					
Nombre: _____					
# Registro: _____			Fecha: _____		
Marque la severidad basado en sus experiencias durante la semana pasada.					
	Siempre 6 a 7 días por semana	Casi Siempre 4 a 5 días por semana	Algunas veces 2 a 3 días por semana	Rare vez 1 día por semana	Nunca 0 a 7 días por semana
1. De manera general, ¿usted durmió bien durante la semana pasada?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. ¿Tuvo dificultad para conciliar el sueño?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. ¿Tuvo dificultad para mantener el sueño?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. ¿Sintió sus piernas o brazos inquietos durante la noche? ¿Esto alteró su sueño?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. ¿Su sueño fue interrumpido por la necesidad de mover sus piernas o brazos?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. ¿Tuvo sueños angustiantes durante la noche?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. ¿Tuvo alucinaciones durante la noche (ver o escuchar cosas que le han dicho que no existen)?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. ¿Se levantó por la noche a orinar?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. ¿Se sintió incómodo durante la noche por la imposibilidad de voltearse en la cama o moverse?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. ¿Lo ha despertado algún dolor en sus brazos o piernas?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11. ¿Lo han despertado calambres en brazos o piernas?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
12. ¿Ha despertado por la mañana en alguna postura dolorosa de sus brazos o piernas?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
13. Al despertar, ¿presentó temblor?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
14. ¿Se sintió cansado y somnoliento después de despertar por la mañana?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
15. ¿Se despertó durante la noche debido a ronquidos o dificultad para respirar?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0



UNIDAD DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA 403
Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores Del. Cuauhtémoc
CP 06726 México, D.F. Tèl. 27-89-20-00 Ext. 1333 Tel. Directo. 91-50-64-90

Mini Mental State Examination (MMSE)

Anexo 1. Mini Mental Status Exam (FOLSTEIN)

1. Orientación: (0- 10)

Temporal: fecha (1) ___ mes (1) ___ día (1) ___ año (1) ___ estación (1) ___

Espacial: lugar (1) ___ piso (1) ___ ciudad (1) ___ comuna (1) ___ país (1) ___

2. Repetición inmediata: (0-3)

"Le voy a nombrar 3 palabras. Quiero que las repita después de mí. Trate de memorizarlas, pues se las voy a preguntar en 1 minuto más.

Número de repeticiones: _____ (máximo 6 veces en total)

3. Atención y cálculo: (0-5)

Serial 7: (100 - 7) 93- 86- 79- 72- 65 (hacer check en c/ respuesta correcta)

Deletrear MUNDO al revés: O _ D _ N _ U _ M _

(*Anotar mejor puntaje)

4. Memoria (0-3)

Pedir que repita las 3 palabras, dar 1 punto por cada respuesta correcta.

5. Lenguaje (0- 9)

Nombrar un LAPIZ ___ y un RELOJ ___

= (0-2) ___

Repetir una frase

= (0-1) ___

Orden: "Tome este papel en su mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo"

= (0-3) ___

Leer y obedecer: "cierre los ojos"

= (0-1) ___

Escribir una frase (sujeto, verbo, predicado)

= (0-1) ___

Copiar pentágonos

= (0-1) ___

Puntaje total: ___/30

Tabla 1

EDAD * PRED MOTOR Crosstabulation

Count

		PRED MOTOR		Total
		0	1	
EDAD	29	0	1	1
	46	1	2	3
	49	0	1	1
	50	1	0	1
	52	0	2	2
	53	1	0	1
	55	1	1	2
	56	0	3	3
	57	1	1	2
	58	2	0	2
	60	1	3	4
	61	0	2	2
	63	0	1	1
	65	1	2	3
	68	1	2	3
	70	0	3	3
	72	1	0	1
	75	0	1	1
	78	1	0	1
Total		12	25	37

Tabla 2

SEXO * PRED MOTOR Crosstabulation

Count

		PRED MOTOR		Total
		0	1	
SEXO	0	8	12	20
	1	4	13	17
Total		12	25	37

Sexo 0 = masculino, 1 = femenino

Tabla 3

HOEYHR * PRED MOTOR Crosstabulation

Count

		PRED MOTOR		Total
		0	1	
HOEYHR	1	3	3	6
	2	1	0	1
	2	4	15	19
	3	3	5	8
	3	0	2	2
	4	1	0	1
Total		12	25	37

Tabla 4

PDSS-2 * PRED MOTOR Crosstabulation

Count

		PRED MOTOR		Total
		0	1	
PDSS-2	3	0	1	1
	4	1	1	2
	5	0	1	1
	6	1	5	6
	8	1	2	3
	9	1	2	3
	10	1	1	2
	12	0	2	2
	14	0	3	3
	15	1	1	2
	20	2	1	3
	22	1	1	2
	23	2	0	2
	24	1	0	1
	26	0	1	1
	30	0	1	1
	45	0	1	1
	48	0	1	1
Total		12	25	37

Tabla 5

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
HOEYHR	1	28	1.89	.533	.101	1.69	2.10	1	3
	2	7	2.50	.764	.289	1.79	3.21	2	4
	3	2	2.50	.707	.500	-3.85	8.85	2	3
	Total	37	2.04	.628	.103	1.83	2.25	1	4
UPDRS	1	28	19.39	7.520	1.421	16.48	22.31	4	36
	2	7	31.86	11.112	4.200	21.58	42.13	22	55
	3	2	31.50	34.648	24.500	-279.80	342.80	7	56
	Total	37	22.41	11.196	1.841	18.67	26.14	4	56
MINIMENTAL	1	28	29.68	.612	.116	29.44	29.92	28	30
	2	7	29.57	.787	.297	28.84	30.30	28	30
	3	2	30.00	.000	.000	30.00	30.00	30	30
	Total	37	29.68	.626	.103	29.47	29.88	28	30
DURAE	1	28	4.18	3.186	.602	2.94	5.41	1	11
	2	7	5.14	4.634	1.752	.86	9.43	1	15
	3	2	7.00	1.414	1.000	-5.71	19.71	6	8
	Total	37	4.51	3.429	.564	3.37	5.66	1	15
PDSS-2	1	28	9.96	4.955	.936	8.04	11.89	3	20
	2	7	24.29	2.870	1.085	21.63	26.94	22	30
	3	2	46.50	2.121	1.500	27.44	65.56	45	48
	Total	37	14.65	10.555	1.735	11.13	18.17	3	48

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, Jones, London 1817. Reprinted in *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2): 223-36.
2. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339 (15): 1044-53.
3. Ostrem JL, Galifianakis NB. Overview of common movement disorders. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16 (1): 13-48.
4. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism. *JAMA Neurol* 2013; 114: E1-7.
5. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-22.
6. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009; 73 (3): 206.
7. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59 (4): 591.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55 (3): 181-4.
9. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-99.

11. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinic-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947-57.
12. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 343-8.
13. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
14. Van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(1): 51-8.
15. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 585-89.
16. Sethi KD. Clinical aspects of Parkinson disease. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 457-60.
17. Jankovic J, Kapadia A. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1611-15.
18. Isaias IU, Benti R, Cilia R, Canesi M, Marotta G, Gerundini P, et al. [¹²³I] FP-CIT striatal binding in early Parkinson's disease patients with tremor vs. akinetic-rigid onset. *Neuro Report* 2007; 18: 1499-1502.
19. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martínez-Martín P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 388-95.
20. Bermejo PF. (2008). *Más de cien escalas en neurología*. España. Librerías Aula Médica S.L.

21. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Taks Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord* 2004; 19 (9): 1020-1028.
22. Morales BH, Cervantes AA, Rodríguez VM. Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex* 2011; 147: 22-32.
23. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet, M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis* 2012: 1-15.
24. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello T, et al. The Priamo Study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(11): 1641-49.
25. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen SEN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
26. Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1916-25.
27. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 399-407.
28. Swick TJ. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinsons Dis* 2012; 1-14.
29. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 32: 23-33.

30. Verbaan D, Van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 1: 35-41.
31. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz E, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009; 132: 3308-3317.
32. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130: 2770-88.
33. De Cock VC, Debs R, Oudiette D, Leu S, Radji F, Tiberge M, et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011; 134: 856-62.
34. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007; 130: 450-56.
35. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-93.
36. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010; 75(6): 494-99.
37. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Márquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Nurology* 2009; 72: 1296-300.

38. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11(6): 512-19.
39. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scales (ESS). *Sleep Med* 2003; 4(4): 339-42.
40. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1586-95.
41. Rye DB, Bliwise DL. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in people taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 2000; 54(1): 276-7.
42. Cantor CR, Stern MB. Dopamine agonists and sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58(Suppl 1): S71-8.
43. Connor JR. Pathophysiology of restless legs syndrome: evidence for iron involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8(2): 162-6.
44. Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(3): 115-38.
45. Fénelon F, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(4): 733:745.
46. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(11): 1439-48.
47. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne, JP. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55(2): 281-8.

48. Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Nappi G. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurology* 2002; 59(12): 1979-81.
49. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58(7): 1019-24.
50. Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003; 97(10): 1151-7.
51. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golival S, Nati R, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20(11): 1413-8.
52. Louter M, Aarden, WC, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259:2031-40.
53. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
54. 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: 629-635.
55. Marinus J, Visser M, Van Hilten JJ, Lammer GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep* 2003, 26(8); 1049-54.

56. Martínez-Martín P, Visser M, Rodríguez-Blazquez C. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(12): 1681-8.
57. Martínez-Martín P, Salvador C, Menéndez-Guisasola L, González S, Tobías A, Almazán J, Chaudhuri KR. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish versión. *Mov Disord* 2004; 19(10): 1226-32.
58. Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Brown RG, Sethi K, Stococchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22(13): 1901-11.
59. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blazquez D, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease SYMBOL. *Neurology* 2009; 73(19): 1584-91.
60. Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale —validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011; 26(4): 644-52.
61. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003; 26(2):117-26.
62. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype or Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007; 8(7-8): 779-83.

63. Munhoz RP, Teive HA, Eleftherohorinou H, Coin LJ, Lees AJ, Silveira-Morimaya L. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(8): 883-7
64. Bugalho P, Da Silva JA, Neto B. Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258(1): 50-5.
65. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinards S, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(8): 996-1003.
66. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease.
67. Juri C. Features associated with the development of non-motor manifestations in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(1): 22-5.