



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

RELACIÓN ENTRE ALTERACIONES CONDUCTUALES EN EL SUEÑO REM Y DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DRA. ANGÉLICA MARÍA VÉLEZ CEDEÑO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MAYELA RODRÍGUEZ VIOLANTE

COAUTORES:

DRA. VANESA ALATRISTE BOOTH

DR. AMIN CERVANTES ARRIAGA



MÉXICO, D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. RICARDO COLIN PIANA
Dirección de Enseñanza

DR.FERNANDO ZERMEÑO POHLS
Profesor Titular del Curso de Neurología

DRA. MAYELA RODRIGUEZ VIOLANTE
Jefa de Clínica de Movimientos Anormales
Tutor de Tesis

DRA. ANGELICA MARIA VELEZ CEDEÑO
Autor y Médico Residente del Curso de Postgrado de Neurología

AGRADECIMIENTOS:

En toda mi especialidad y la conclusión del trabajo de tesis, ha habido personas que merecen las gracias porque sin su valiosa aportación no hubiera sido posible este trabajo y también hay quienes las merecen por haber plasmado su huella en mi camino.

A Dios y a mis padres, Pablo y Soledad, les agradezco su apoyo, su guía y su confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunada por contar siempre con su amor, comprensión y ejemplo. Esta tesis es suya.

A mi amado esposo Víctor, por caminar conmigo durante estos años de lucha e impulsarme cada día a seguir adelante, te amo infinitamente.

A mis hermanos Borin, Vaneza y Pablo, con mucho cariño, por la amistad y los sueños que hemos compartido.

A mis compañeros y amigos por los años juntos, especialmente a Liz, porque estoy segura de que sin su valiosa amistad y el apoyo que me brindaste, hubiera sido más difícil llegar a la conclusión de mi carrera.

A mis maestros, especialmente a los doctores Mayela Rodríguez, Vanessa Alatraste, Amin Cervantes, que sin sus valiosos conocimientos y apoyo, que me brindaron en la realización de esta tesis, me hubiese sido imposible la culminación a tiempo de la misma.

INDICE

➤ ANTECEDENTES	5
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
➤ PREGUNTA DE INVESTIGACION	24
➤ HIPOTESIS DE TRABAJO	25
➤ OBJETIVOS	25
➤ JUSTIFICACION	25
➤ METODOLOGIA	
• DISEÑO	26
• POBLACION	26
• MUESTRA	26
• CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
• VARIABLES	27
• METODO	28
• ANALISIS ESTADISTICO	34
➤ CONSIDERACIONES ETICAS	35
➤ CONSIDERACIONES FINANCIERAS	35
➤ RESULTADOS Y ANALISIS	36
➤ DISCUSION	47
➤ BIBLIOGRAFIA	50
➤ APENDICE	57

1) ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente asociada a trastornos del movimiento, con una prevalencia del 1% al 2% en personas de mayores de 55 años de edad. La causa de la EP es desconocida, aunque las alteraciones dopaminérgicas del sistema nervioso central están implicadas en su fisiopatología. Los signos clínicos cardinales en la EP son temblor, rigidez, bradicinesia, alteraciones posturales y a la marcha. Además los pacientes con EP frecuentemente presentan diferentes manifestaciones no motoras, que incluyen trastornos del estado de ánimo, ansiedad, deterioro cognitivo, alteraciones autonómica, y trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño pueden afectar entre el 20% y el 90% de los pacientes en el curso de la enfermedad [1,2]. La somnolencia diurna excesiva (SDE), también se incrementa en personas con EP con mayor edad, presentándose en aproximadamente el 50% de pacientes con EP de forma leve a moderada.

Las alteraciones del sueño en la EP son frecuentes y en algunos casos son la manifestación inicial de la enfermedad [1]. Las alteraciones iniciales, que refieren los pacientes con EP incluyen insomnio, despertares frecuentes durante la noche, acatisia nocturna, nicturia, dolor de espalda, rigidez, dificultades para darse vuelta en la cama, calambres dolorosos, piernas inquietas, pesadillas, sueños vividos en forma motora y vocal, alucinaciones visuales, confusión, ronquidos fuertes, apneas del sueño, distonía dolorosas, y somnolencia diurna que interfieren en el inicio y el mantenimiento del sueño.

TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM (RBD)

Se caracteriza clínicamente por la pérdida intermitente de la normalidad del tono del músculo esquelético atonia durante la fase del sueño con movimiento rápido de ojos (REM) con presencia de actividad motora asociada [3]. Comportamientos perturbadores nocturnos, generalmente acompañada por sueños intensos, llenos de acción, desagradables y violentos, en el que el individuo está siendo enfrentado, atacado o perseguido por personas desconocidas o animales, son las quejas más frecuentes presentadas por los pacientes con RBD. Normalmente, al final de un episodio, la persona puede ser despertada súbitamente y rápidamente estar alerta, y la mayoría de

las veces los sueños contiene una historia coherente que corresponden a los comportamientos observados. La manifestación clínica, su gravedad y frecuencia varía con el tiempo. La atención médica es buscada generalmente, después de las lesiones ocurridas durante el sueño ya sea a la persona o a la persona con que duerme.

La polisomnografía nocturna (PSG) puede detectar una arquitectura pobre y reducida del sueño, disminución en las ondas lentas del sueño y en la etapa del movimiento rápido de los ojos (REM), la reducción o la pérdida de husos y complejos K; movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (sacudidas repetitivas, estereotipadas de las piernas y los pies que pueden interrumpir la continuidad del sueño); apnea obstructiva del sueño y desórdenes del comportamiento en el sueño REM (una parasomnia consiste en comportamientos asociados con pesadillas, como ser atacado o perseguido por personas desconocidas y la falta de atonía muscular en el sueño REM).

Todos estas alteraciones en el sueño y las anomalías en la PSG tienen que ser relacionadas con varias condiciones, tales como alteraciones en las estructuras cerebrales y en los mecanismos implicados en el inicio y mantenimiento del sueño, en el efecto de las drogas antiparkinsonianas; en el pobre control de la Enfermedad de Parkinson; las comorbilidades tales como la ansiedad, la depresión y la demencia; envejecimiento y la susceptibilidad genética individual. En general, los trastornos del sueño empeoran gradualmente con la progresión de la enfermedad.

La severidad de las alteraciones en el sueño REM, fueron evaluadas 7 años previos al inicio de la enfermedad, puede predecir el desarrollo de la EP. El principal hallazgo en la EMG de la barbilla, es el porcentaje de actividad tónica, durante el sueño REM, predice la EP [4].

SOMNOLENCIA

La aparición de somnolencia en la EP se conoce desde hace mucho tiempo, pero se le prestó poca atención por los neurólogos hasta 1999, cuando Frucht y compañeros de trabajo [5] describieron la presencia de episodios súbitos durante el sueño (SOS) en ocho pacientes con EP, varios meses después del inicio del tratamiento con los nuevos agonistas dopaminérgicos pramipexol y ropinirol. Estos episodios se produjeron cuando los sujetos estaban conduciendo y causaron accidentes de

tráfico. Cinco sujetos no experimentaron ninguna advertencia antes de dormirse al volante y los episodios se resolvieron después de suspender o reducir la medicación.

Los autores denominan estos episodios “Ataques de sueño”. La controversia y el debate generados por el presente estudio [6,7] renovaron el interés en los trastornos del sueño en la EP. Como consecuencia, varios de los estudios que se han publicado en los últimos años muestran que la prevalencia de la somnolencia en los sujetos tratados con agentes dopaminérgicos (levodopa y los agonistas dopaminérgicos) se ha incrementado cuando se compara con los controles [8,9].

La alta prevalencia de la somnolencia en la EP puede haber sido pasado por alto previamente, probablemente porque los neurólogos ponían menos atención a los síntomas durante el sueño que a los problemas motores durante la vigilia, como parkinsonismo, disquinesias y fluctuaciones motoras, y también porque los pacientes normalmente no se quejaban de forma espontánea de los trastornos del sueño.

En la EP y en otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia por cuerpos de Lewy, atrofia múltiple del sistema, y parálisis supranuclear progresiva, es común una historia con somnolencia diurna (y otros trastornos del sueño incluyendo alteraciones en el comportamiento del sueño REM) [10].

Hay dos posibles presentaciones clínicas de la somnolencia en la EP. Uno de ellos es un estado de somnolencia diurna excesiva (SDE), que se percibe por el paciente a pesar de que lucha contra la somnolencia, la induce inevitablemente. La otra es la presencia de episodios SOS (ataques de sueño súbitos) [11]. Ambos tipos de sueño puede afectar la calidad de vida de los pacientes, causando problemas sociales, profesionales, y familiares. Además, SDE y SOS están fuertemente asociados con un aumento en el riesgo de sufrir accidentes automovilísticos en los sujetos con EP [12].

En la EP, la detección de somnolencia es crucial. La historia clínica es la herramienta más importante para evaluar la incidencia y las características de la somnolencia.

Varios instrumentos pueden ser necesarios para identificar y caracterizar la somnolencia. Métodos subjetivos como la Escala de Somnolencia Epworth (ESS) y métodos objetivos, tales como el Test de latencia múltiple del sueño (MSLT) y el Test de mantenimiento de la vigilia (MWT), se han utilizado para medir somnolencia en la EP [13,14]. La mayoría de los autores han utilizado la ESS porque es un cuestionario simple auto-administrados, que puede ser completado por el paciente, cónyuge, o cuidadora en menos de 5 minutos.

El ESS es una escala de utilidad en la identificación de los sujetos con SDE, evalúa la propensión a caer dormido en situaciones cotidianas (por ejemplo, ver la televisión, sentado, y leyendo). El ESS mide principalmente somnolencia pasiva pero situaciones activas como conducir un coche, trabar, comer, no son consideradas. El ESS no es capaz de diferenciar de SOS y SDE.

Para identificar y caracterizar mejor la somnolencia en la EP, se han desarrollado nuevas escalas para la evaluación de la tendencia a caer dormido en situaciones como el conducir, y tratar de identificar la ocurrencia de SOS [15,16].

El MSLT se considera el estándar de oro para la evaluación objetiva de la SDE y medir la capacidad para dormirse cuando el sujeto se le instruye a dormir en una situación soporífera. El MSLT puede también identificar la aparición súbita de períodos del sueño REM (SOREMPs), una característica de la narcolepsia, que también pueden ser observado en algunos pacientes con EP [17,18].

Alternativamente, el MWT mide la capacidad para mantenerse despierto cuando se instruye al paciente de no dormir bajo condiciones soporíferas. El MWT es útil en la detección de cambios en la somnolencia después de la administración de una medicación. Ambos MSLT MWT y sólo se han utilizados en algunos estudios de evaluación de la somnolencia en la EP, principalmente porque son caros y requieren un día en el laboratorio de sueño, seguido de PSG de la noche a la mañana.

PSG ayuda a caracterizar la arquitectura del sueño nocturno (por ejemplo, la eficiencia del sueño, distribución de las fases del sueño) y para detectar principalmente los trastornos del sueño, como apnea obstructiva del sueño que puede causar somnolencia en EP y cualquier otra condición.

Estudios que evalúan la somnolencia en EP, mostraron que los resultados del MSLT se correlacionan con los de MWT pero no con los resultados de ESS [19,20].

La prevalencia de SDE en la EP oscila entre el 15,5% a 74%. Las diferencias en la prevalencia entre estos estudios puede explicarse por los diferentes diseños de estudio (por ejemplo, frente a la clínica basada en la comunidad); población sujeta a sesgos (por ejemplo, pacientes no seleccionados vs pacientes sin demencia, pacientes asiáticos vs blancos, pacientes no medicados vs medicados), el uso de diferentes metodologías (por ejemplo, escalas subjetivas, como la ESS vs herramientas objetivas, como la MSLT), y diferentes definiciones de SDE.

Los pacientes con EP, que experimentan SDE, tienen una tensión constante por quedarse dormido y gran dificultad para mantenerse despierto. Perciben el sueño y lucha en contra de esta sensación indeseable. Los pacientes se duermen o toman siestas frecuentes de larga duración, especialmente cuando las situaciones no son estimulantes, tales como ver televisión, escuchar música, leer o conducir. Estas situaciones pueden ser graves en personas discapacitadas y en pacientes deprimidos que pasan la mayor parte del día sentados en casa. En casos graves, los pacientes son incapaces incluso de mantenerse despierto en situaciones como el comer o mantener una conversación. Este tipo de alteración en el sueño no es específica de los EP, debido a que es la característica principal de otras condiciones en las que la hipersomnia es común, tales como la apnea obstructiva del sueño, la hipersomnia idiopática, depresión, privación del sueño, y la narcolepsia idiopática.

Comparando los sujetos con EP y pacientes no neurolépticos, en el grupo de los neurolépticos like se muestran latencia menor en sueño en el MSLT, mayor duración de la enfermedad, y experimentan frecuentemente alucinaciones durante el día [21].

Dado que la mayoría de los pacientes con narcolepsia idiopática tienen déficit de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo y las neuronas hipocretina se proyectan a las células dopaminérgicas del mesencéfalo. Sería interesante medir los niveles de hipocretina en sujetos con EP que presentan características similares a la narcolepsia like sin cataplejía (somnolencia subjetiva durante el día,

latencia cortas del sueño y más que un SOREMPs en MSLT, alucinaciones, y trastorno de la conducta del sueño REM).

EPISODIOS DE SUEÑO SÚBITO

En la EP, los episodios SOS son menos comunes que la SDE. En los sujetos con EP tratados con agentes dopaminérgicos, la prevalencia de SOS se calcula de 0% a 32% [22,23,24]. La considerable variación en la prevalencia de SOS puede explicarse por varios factores, entre ellos la falta de una definición estandarizada de la enfermedad (hechos ocurridos sin previo aviso, quedarse dormido frente a hechos que ocurren con una advertencia de quedarse dormido); diferentes diseños de estudio (retrospectivo vs prospectivo, cuestionarios por correo o por teléfono vs entrevistas cara a cara), y tipo de población seleccionada (EP consecutivamente no seleccionados vs pacientes que se quejan de somnolencia) [25,26].

No está claro si en estos episodios de SOS, denominados "ataques de sueño", constituyen una entidad única o no son más que una manifestación extrema de SDE. La descripción inicial de SOS en la EP se realizó en 1999 por Frucht y colegas [5]. Los autores describe estos acontecimientos como una condición en la EP, provocados por dos agentes dopaminérgicos que aparecen en forma aguda y sin previo aviso.

Estos autores indican que los sujetos con EP no son conscientes de los SOS, que son simplemente a causa de la amnesia asociadas con el sueño o porque se han habituado a una sensación crónica sensación SDE y no son conscientes de que duermen durante el día [27,28].

Posteriormente, Frucht y colaboradores, definieron un nuevo ataque de sueño como un evento abrumador de la somnolencia que se produce sin advertencia, o que se produce con un pródromo lo suficientemente corto o demasiado fuertes que evita el paciente tome las medidas de protección adecuada.

Möller y colaboradores [29] clasificaron la SDE en sus pacientes con EP en tres grupos: (1) SOS sin somnolencia diurna, (2) sueño con inicio inusualmente con somnolencia el día anterior, y (3) aumentó de la somnolencia durante el día sin episodios de sueño no deseados.

Además los SOS en EP se producen se producen con una advertencia, son bruscos, breves, y similares a las que originalmente se describió en pacientes con narcolepsia. En EP, se han descrito durante la conducción y durante situaciones activas como comer, beber, conversando, hablando por teléfono, y escribiendo. Entre el 1% y el 28% han experimentado estos acontecimientos repentinos e inesperados durante la conducción [30,31].

Una puntuación en el ESS superior a 10 se encuentra en 71% a 75% de los pacientes con EP con episodios de SOS [30]. En la mayoría de los pacientes con EP, los episodios SOS se producen por lo menos una vez por semana y en cualquier momento del día [30-31]. Algunos autores, sin embargo, han descritos episodios de SOS que ocurren después de cada dosis de un agente dopaminérgico [33] o en dosis altas [34].

Los episodios de SOS son más frecuentes en los hombres y se producen a cualquier edad o etapa de la enfermedad [35]. Se ha documentado que se asocian con el uso de todos los agentes dopaminérgicos como monoterapia o en combinación con otras drogas, incluyendo la levodopa [36], ropinirol, pramipexol, bromocriptina [37], pergolida, lisuride, piribedil, apomorfina subcutánea [34], la amantadina [37], selegilina inhibidor de la monoaminoxidasa, y entacapona inhibidor de la catecol-O-metil transferasa [49-51]. Los episodios SOS se producen varios días o meses después de la introducción del agente desencadenante y desaparecen o disminuyen después de disminuirlos, retirarlos, o la sustituirlos.

Los episodios de SOS en la EP se consideran el resultado de un efecto dopaminérgico. No está claro si sólo aparece SOS con dosis por encima de un umbral determinado, o si algunos pacientes con EP tienen una susceptibilidad especial. Hasta la fecha, no hay pruebas de una fuerte asociación entre las drogas dopaminérgicas y el riesgo de SOS, aunque los agonistas dopaminérgicos solo o en combinación con levodopa se han asociado con más frecuencia que la monoterapia con levodopa. Un estudio demostró que la monoterapia con levodopa se asocia a menor riesgo de SOS, seguido

por la monoterapia con agonistas de la dopamina y, a continuación, por la combinación de levodopa con un agonista de la dopamina [30]. Esto está en concordancia con un reciente estudio que muestra que los pacientes que reciben un agonista dopaminérgico (pramipexol, ropinirol o pergolida) fueron casi tres veces más propensos a experimentar un episodio de SOS en comparación con los sujetos tratados con monoterapia a base de levodopa.

Los episodios SOS se han reportado también con el uso de piribedil (50%); ropinirol (41%), bromocriptina (36%) y la levodopa (30%) [37]. Además, no existe diferencia significativa en el riesgo para el SOS entre los diferentes agonistas dopaminérgicos. En general, los datos disponibles de SOS indican que se produce en un pequeño subgrupo de pacientes con EP, se asocia con la introducción de cualquier dopaminomimético, y no se relaciona con una clase específica de dopaminérgicos (por ejemplo, la levodopa vs derivados del cornezuelo y no derivados del cornezuelo de centeno agonistas de receptores D2-D3). En sujetos con SOS, en la PSG nocturna no muestra un acortamiento en las latencias del sueño REM, que es una característica de la narcolepsia.

Los episodios SOS se han registrado en PSG de 24 horas continua, realizado en pocos pacientes tratados con agentes dopaminérgicos. Las grabaciones poligráficas mostraron que la mayoría de los eventos SOS se caracterizaron por la rápida transición de la vigilia a la fase II del sueño, sin intrusiones al sueño REM, y duran entre 2 y 16 minutos [38,51-54]. En un paciente con EP que está tomando levodopa y pergolida, fueron identificados SOREMPs en tres de los cuatro episodios SOS.

La rápida transición de vigilia a sueño visto en pacientes con EP son indicativos de aparición abrupta de episodios de sueño, pero probablemente no muy diferentes de los detectados por PSG diurna en otras enfermedades graves asociadas con SDE, como la narcolepsia, demencia por cuerpos de Lewy. La rápida transición de vigilia a la fase II de sueño, se han registrados por MSLT en pacientes con cualquier condición asociado con SDE, como la narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o hipersomnia idiopática.

ETIOLOGÍA DE LA SOMNOLENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El origen y la fisiopatología de la somnolencia en la EP sigue siendo mal definidas principalmente por su complejidad y porque la mayoría de los estudios han utilizado metodología diferente. Estos estudios, por ejemplo, han utilizado diferentes definiciones de SDE o han utilizado diferentes instrumentos (por ejemplo, MSLT, subjetiva escalas o cuestionarios).

Además, la mayoría de los estudios de evaluación no han realizado PSG nocturna. En la PSG los trastornos del sueño que pueden causar somnolencia, como la apnea obstructiva del sueño, están subestimadas. Además, la mayoría de los estudios han excluido a los pacientes con demencia para permitir completar las preguntas del ESS en forma adecuada, o no toman en cuenta la presencia de depresión, que son dos factores predisponentes conocidos para somnolencia.

La naturaleza de SDE y SOS en EP probablemente implica múltiples factores intrínsecos como el efecto de la medicación dopaminérgica y la propia enfermedad. Otros factores predisponentes para el desarrollo de la somnolencia en la EP son la gravedad de la enfermedad, la duración de la enfermedad; la interrupción del ciclo circadiano sueño-vigilia, de la cantidad y calidad de sueño nocturno y la aparición de trastornos primarios del sueño, coexistentes tales como la apnea obstructiva del sueño, depresión y la demencia, y la susceptibilidad física o genética. Sexo masculino, la edad, el uso de benzodiazepinas, ronquidos sonoros (marcador de apnea obstructiva del sueño), alteraciones autonómica, alucinaciones, se correlacionan con la somnolencia. La contribución de cada uno de estos factores todavía no se ha dilucidado.

Trastorno de la conducta del sueño REM, movimientos periódicos de las piernas en el sueño, y el síndrome de piernas inquietas, aunque común en EP y la alteración en cierta medida de la arquitectura del sueño, no pueden ser considerados como factores importantes de riesgo importante para la somnolencia en la EP.

Los principales factores que contribuyen a la SDE, son los efectos sedantes de los agentes dopaminérgicos y la patología intrínseca de la EP.

Efectos de los agentes dopaminérgicos

Los principales factores que contribuyen a la SDE, son los efectos sedantes de los agentes dopaminérgicos y la patología intrínseca de la EP. La levodopa y los agonistas de la dopamina influyen en el sueño principalmente a través de sus efectos sobre las proyecciones dopaminérgicas mesotalamocortical. Estudios experimentales en animales han demostrado que los efectos de estas drogas en el sueño son dependientes de la dosis en un modo bifásica. Dosis bajas de levodopa y agonistas dopaminérgicos promueven el sueño a través de la estimulación de autoreceptores inhibitorios presinápticos D2, en el área ventral del tegmento mesencefálico, inhibiendo la actividad dopaminérgica y aumentando la cantidad de sueño REM. Aplicaciones locales de antagonistas autoreceptores D2 en el área ventral del tegmento mesencefálico reduce la cantidad de sueño REM e induce vigilia.

Las dosis altas de dopamina inducen vigilia suprimiendo el sueño REM y lentificación de las ondas del sueño a través de la estimulación de los receptores postsinápticos D1. Bloqueo de auto receptores D2 y receptores D1 con neurolépticos atípicos clásicos inducen sedación [56,57].

En Síndrome de Piernas Inquietas, por ejemplo, la baja dosis de los agentes dopaminérgicos necesarios para el control de la síntomas no incluye SOS o SDE. En contraste, en pacientes con EP, el desarrollo de la SDE esta relacionados con la cantidad total de levodopa más que con el uso de la levodopa o cualquier agonista [40,41,42].

El desarrollo de SDE está relacionado con la dosis total de levodopa, aunque no existe diferencia entre los que toman levodopa en monoterapia, como en terapia combinada levodopa y agonistas dopaminérgicos, y la monoterapia con agonistas de dopamina [43].

En otro estudio, los pacientes tratados con politerapia combinada pramipexol, ropinirol y bromocriptina, no los hubo diferencias entre los resultados en MSLT. Dos diferentes estudios [40,42] encontraron que SDE en EP se asoció con el uso de agonista dopaminérgico.

Efectos patológicos en la enfermedad de Parkinson

En la EP, el desarrollo de la SDE puede estar relacionado con la pérdida progresiva de células

dopaminérgicas en las estructuras no dopaminérgicas y los circuitos cerebrales que modulan los mecanismos del sueño- vigilia. Las alteraciones en ambos sistemas pueden explicar algunos aspectos de SDE en el establecimiento de EP [56,57].

Dos estudios diferentes utilizaron PSG nocturna seguida por MSLT mostraron que la severidad de la SDE medido por MSLT no se correlaciona con la edad, incapacidad motora parkinsonica, el uso y la dosis de la terapia agonista de la dopamina, el deterioro cognitivo, o arquitectura del sueño nocturno reducido.

Estas observaciones dieron lugar a la suposición de que en SDE en la EP puede ser un síntoma primario propios de los procesos neurodegenerativos.

Este hallazgo se ha visto en otros estudios, la asociación entre el SDE y etapas avanzadas del parkinsonismo [39,41,42], y también con el mayor tiempo duración de la enfermedad [41,42], lo que sugiere que a mayor daño cerebral conduce a la más severa hipersomnia.

Estudios longitudinales han demostrado que la prevalencia de SDE en la EP aumenta con el tiempo paralelamente con la progresión de la enfermedad [44-46]. Un reciente estudio longitudinal mostró que pacientes con EP desarrollan SDE con una tasa del 6% al año y que este se asocia con el desarrollo más avanzados parkinsonismo y la demencia. El estudio también demostró que la SDE persistió durante los 4 años de seguimiento en todos los sujetos [45]. Los resultados de otros dos estudios mostraron que la SDE en la EP está vinculada al estadio avanzado de la enfermedad, la demencia y alucinaciones, lo que sugiere una asociación con una más severa y generalizada patología cerebral [46].

Varios hallazgos indican que la integridad de los sistemas dopaminérgico es crucial para el mantenimiento de sueño-vigilia y que la pérdida de células que producen la dopamina en PD predispone a la SDE.

Alternativamente, la somnolencia y SOREMPs pueden reflejar la disfunción monoaminérgica, GABAérgicas, o colinérgicos en otras regiones del cerebro conocidas en la EP y que modulan el

sueño, tales como el rafe dorsal, región de sublocus ceruleus, locus ceruleus, y núcleo tegmental del pedúnculo pontino [64]. El fenotipo de la narcolepsia like se ha visto en algunos pacientes con EP con SDE en donde el daño de las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo contribuye a la aparición de la hipersomnia y SOREMPs. Algunos estudios en los cerebros de los pacientes con EP han demostrado pérdida de células en el hipotálamo, aunque la población tiene células hipocretina nunca se había evaluado. Estudios de evaluación de los niveles de hipocretina en EP han presentado resultados contradictorios.

Dos estudios mostraron valores normales de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo de ocho sujetos con somnolencia y parkinsonismo no avanzado, uno de ellos reportaron SOS y el otro mostró más de un SOREMP en MSLT [87].

Otros factores contribuyentes

Otras posibles causas de la SDE debe considerarse antes de determinar que es causado por la enfermedad o por los efectos de dopaminomiméticos. Estas otras causas son sueño nocturno escaso, apnea obstructiva del sueño, disritmias circadianas, depresión, demencia, y el uso de otros sedantes.

El sueño reducido y fragmentado es tradicionalmente asociados con el desarrollo de la SDE. En la EP, sin embargo, hay datos contradictorios sobre la efectos de la cantidad y calidad del sueño en el desarrollo de la somnolencia diurna. La mayoría de los estudios que utilizan PSG y MSLT han demostrado que no hay relación entre el grado de alteración del sueño nocturno y severidad de la somnolencia diurna [88].

Dos de estos estudios, encontraron que la severidad de la somnolencia diurna está inversamente correlacionada con la eficiencia del sueño y el tiempo de sueño, y hay una correlación positiva con el inicio del sueño [88].

Estos resultados indican que sujetos con EP con grave SDE son los que tienen reducción y fragmentación del sueño nocturno [88]. En contraste, un estudio reciente, en 20 pacientes con EP no

seleccionados mostraron que el porcentaje de la fase 1 de sueño correlaciona con el MSLT, mientras que la pergolida tiene correlación con resultados MWT, lo que sugiere que el sueño nocturno escaso, en relación con el efecto somnogénico de las drogas dopaminérgicas, es responsable del desarrollo de SDE.

Apnea obstructiva del sueño es una de las más comunes causas de la SDE en la población general. Apnea obstructiva del sueño se ha observado en aproximadamente 20% a 40% de los pacientes con EP. El estudio de Polisomnográfico puede demostrar una mayor frecuencia de la apnea que lo visto en controles normales de edad avanzada. Los ronquidos, son uno de los síntomas de la apnea del sueño, ha demostrado predecir la aparición de somnolencia diurna que puede estar relacionado con la interrupción del sueño nocturno. Apnea obstructiva del sueño puede ser tratados con presión positiva continua en las vías respiratorias, aunque muchos pacientes que tienen más avanzados parkinsonismo es difícil de tolerar [43].

Un estudio en sujetos con EP mostró anomalías motoras en músculos de la vía aérea superior y el deterioro de la función pulmonar [55]. Esto puede predisponer a apnea del sueño y, por ende, el desarrollo de la SDE. Es más, dos estudios encontraron que los ronquidos sonoros, es un marcador de apnea obstructiva del sueño, se asocia con la desarrollo de la SDE en la EP [58]. La apnea obstructiva del sueño puede ser común en EP.

Como resultado de la disminución de calibre de las vías respiratorias superiores con la edad [59], sin embargo, trastornos respiratorios en el sueño son muy frecuentes en los adultos mayores, y hasta 62% de los sujetos mayores de 65 años muestran un índice de apnea-hipo apnea superior a 10 eventos por hora [60].

Varios estudios han demostrado que los trastornos del sueño - la respiración es común en la EP, especialmente en los sujetos que refieren SDE, pero no es significativamente más frecuentes que en la población de edad correspondiente [61-63]. La EP no confiere un mayor riesgo para apnea obstructiva del sueño y que la presencia de esta condición en la EP es un reflejo del envejecimiento. No obstante, pacientes con EP con SDE deberían someterse a PSG de rutina para excluir la

presencia de apnea obstructiva del sueño, para el correcto tratamiento de esta condición, con presión positiva continua, puede ser de gran beneficio.

Los trastornos en el ciclo circadiano ciclo sueño-vigilia es otra causa de la SDE en pacientes con EP. El ciclo sueño-vigilia está alterado profundamente en la enfermedad de Parkinson, pero poco se conoce sobre ritmo circadiano en EP y su relación con otras importantes características clínicas. Un estudio comparó los ritmos de descanso-actividad en los adultos mayores sanos y pacientes con EP con y sin alucinaciones [64]. Los individuos con enfermedad de Parkinson, tienen una amplia gama de trastornos del sueño; insomnios, fragmentación del sueño, y parasomnias, tales como desorden del comportamiento REM, la excesiva somnolencia diurna, y apnea del sueño. Tanto la fragmentación del sueño nocturno y el exceso de somnolencia diurna son características comunes de la EP. La pérdida del patrón típico diurno de ritmo circadiano es una característica de varias enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (AD) y se asocia con el deterioro cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos, y pobre pronóstico.

La depresión es común en la EP y se asocia con trastornos del sueño en las personas no parkinsonianas. El deterioro cognitivo y la depresión son otras condiciones que pueden causar SDE en EP y en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy. Debido a que la mayoría de los estudios en la EP no han tomado en cuenta estas dos variables, su impacto real en el sueño se desconoce.

Además de los agentes dopaminérgicos, otros medicamentos frecuentemente prescritos puede inducir SDE, por ejemplo, los neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, e hipnóticos. Clonazepam, el tratamiento de elección en el comportamiento de los trastornos del sueño REM, y otras benzodiacepinas de larga acción también pueden inducir a SDE como un efecto secundario.

En la EP, los movimientos periódicos de las piernas, pueden no ser una de las principales causas para no dormir, porque la mayoría de estos movimientos no están asociados con excitación. Los criterios para el diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas (SPI), incluyen una necesidad de mover las piernas, generalmente acompañada o causados por incómodo o desagradable sensaciones en las piernas, que empeora en reposo, mejora con el movimiento y se produce o

empeora por la tarde o la noche. Similar a la EP, SPI responde a drogas dopaminérgicas, tanto la levodopa y a los agonistas dopaminérgicos. SPI ha sido reportada en aproximadamente el 20% al 22% de los pacientes que han EP. En la mayoría de los estudios, SPI no parece ser una de las principales factor de trastornos del sueño asociados con la EP.

Aparición súbita de episodios de sueño

Hay pocos datos en la evaluación del origen y los factores de riesgo para el SOS en la EP. Muchos los casos reportados son datos clínicos retrospectivos y puede perder datos pertinentes. La PSG nocturna y los datos MSLT en SOS son escasos. Un estudio comparó EP temas con SOS (definida por los autores como no deseados episodios de sueño) y pacientes con EP somnolientos sin SOS. El estudio no encontró ninguna diferencia entre los grupos, en las variables demográficas, severidad de parkinsonismo, el tratamiento con agentes dopaminérgicos, estado cognitivo, el grado de somnolencia diurna, la presencia de SOREMPs en el MSLT, y la arquitectura del sueño nocturno. Los autores de este estudio llegaron a la conclusión que los episodios de sueño no deseados que se producen sobre una base de SDE, que no son el resultado del sueño nocturno escaso, y que son probablemente resultado de la enfermedad primaria [88].

Los SOS han sido reportados que ocurren con casi todos los fármacos dopaminérgicos y parece que los pacientes que recibieron agonistas de la dopamina tienen un riesgo más elevado que en sujetos con levodopa.

Los variables más comunes asociados con SOS son el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, duración de parkinsonismo, el aumento de ESS puntuaciones, mayor de edad, y el sexo masculino [30,31]. Otras variables que se han asociado con SOS son alteraciones autonómica [37], mejor calidad subjetiva del sueño, ronquidos fuertes [38], trastorno comportamiento en sueño REM [38], y mayor tiempo del sueño nocturno en PSG. A pesar de considerarse como principales factores de riesgo de SDE en la EP, el total de dosis dopaminérgica y el estado avanzado de la enfermedad son dos variables que no parecen ser predictivo para SOS.

Episodios de aparición de somnolencia irresistible que ocurren 30 a 60 minutos después de las

comidas y después de la ingesta de drogas se ha pensado que se vincule al efecto hipotensor de la levodopa y de los agonista dopaminérgicos [65]. Curiosamente, un estudio encontró una fuerte asociación entre alteraciones autonómicas y SOS.

Un estudio evaluó el polimorfismos en los receptores de la dopamina y encontró que el receptor de dopamina D4 DRD4 * Corto / Short fue más frecuente en pacientes con EP con SOS que en aquellos sin SOS.

Los autores de este estudio no encontraron asociaciones con los otros genes que codifican para los receptores de la dopamina 2 y 3 [66]. En contraste, un estudio reciente documentó la asociación de SOS con los receptores D2 de la dopamina alelo A2. Dado el hecho de que los autoreceptores D2 ocupan un lugar destacado en el cerebro en el área tegmental ventro medial, se puede especular que el deterioro en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico puede estar asociado con la aparición de SOS [67].

Manejo de la somnolencia en la Enfermedad de Parkinson

Los sujetos con EP necesitan un tratamiento global e individualizado de sus alteraciones en el sueño, incluyendo la somnolencia. Manejo de la somnolencia es difícil porque se trata de un fenómeno complejo multifactorial [68]. En general, SDE y SOS pueden ser tratados de manera similar. Medidas de higiene del sueño debe aconsejarse a todos los pacientes y en particular a aquellos con trastornos circadiano del ciclo sueño-vigilia y con depresión. Estas medidas incluyen un horario regular para dormir y un tiempo de vigilia, la consolidación del sueño durante la noche, y no pasar tiempo en la cama despierto, evitando las largas siestas durante el día, e incentivar actividades durante el día. Medicamentos sedantes de acción corta para dormir pueden ser útiles sólo en unos pocos casos seleccionados, porque se ha demostrado que los sujetos somnolientos con EP son los que tienen mejor sueños nocturnos.

Los médicos también deben considerar que una comorbilidad subyacente, como la depresión, puede ser la principal causa de la SDE en algunos pacientes. En estos casos, tratamiento adecuado de la causa subyacente puede resolver la somnolencia asociada.

Antes de determinar que la SDE es causada por la enfermedad en sí o por los efectos de dopaminomiméticos, se debe realizar PSG de rutina para excluir apnea obstructiva del sueño, especialmente en los roncadors. Si este trastorno del sueño es detectado, el tratamiento continuo presión positiva debe ser considerado. Los pacientes y sus familiares necesitan instrucción, apoyo, y el estímulo para el uso correcto de la mascarilla nasal de presión positiva continua.

Los pacientes que toman fármacos dopaminérgicos deben ser advertidos de la presencia de SDE y de SOS como efectos adversos de estos medicamentos.

Se les debe informar sobre el riesgo de accidentes de tráfico. Los pacientes deben ser advertidos de que dejen de conducir si experimentan cualquier signo de somnolencia durante la conducción. Si SDE o SOS se consideran relacionados con el introducción o aumento de la dosis de un medicamento dopaminérgico, la reducción de la dosis, la suspensión de drogas, o cambiar a otro dopaminomimético puede ser útil [69]. Otros fármacos sedantes (hipnóticos; benzodiacepinas, como clonazepam, sedantes, antidepresivos, tales como trazodona, antipsicóticos y antihistamínicos) debe evitarse.

En sujetos que toman agentes dopaminérgicos, para el tratamiento de la somnolencia el uso de medicamentos que estimulan el despertar, tales como modafinilo, son moderadamente eficaces [70-73].

COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las alteraciones cognitivas reportadas en pacientes con EP incluyen memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas (74); su detección se complica debido a la frecuente sobreposición de depresión.

Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que el involucro de áreas de la neocorteza que producen deterioro cognitivo este ligado a disfunción del sistema nervioso autónomo esto debido a la

alta prevalencia de disautonomía clínica y demencia en EP y en demencia con cuerpos de Lewy comparado con EP sin demencia (75).

El deterioro cognitivo en la EP es frecuente y muchas veces sutil por lo cual no necesariamente afecta las actividades de vida diaria de los pacientes. Por otra parte aproximadamente un 40% de los pacientes presenta demencia caracterizada principalmente por un síndrome disejecutivo; aunque como ya se menciona también la atención se ve afectada mientras que la afección a la memoria es menor y con un patrón distinto a la enfermedad de Alzheimer.

La limitación visuoespacial es evidente en tareas complejas que requieran planeación y secuenciación. Se ha sugerido que estas alteraciones son causadas, por lo menos en parte, por problemas en la organización secuencial de la conducta.

Un estudio con 86 sujetos con EP dividido en tres categorías (cognición normal, deterioro cognitivo leve y demencia) reportó que el grupo con demencia la duración de la EP fue mayor y la función motora era peor comparada con los otros dos grupos (76).

Las alteraciones cognitivas se evalúan inicialmente con el Mini-Mental de Folstein (MMSE, mini-mental status examination) o el de Pfeiffer, más recientemente se tiene el SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson's Disease – Cognition); posteriormente si se requiere se solicitan baterías neuropsicológicas. Se debe destacar que como en otras enfermedades el MMSE es útil principalmente para distinguir entre pacientes normales y demenciados.

El estudio multicéntrico Sydney es la única cohorte de personas con nuevo diagnóstico de EP con seguimiento mayor a 20 años y la prevalencia de demencia en estos es del 83%. La edad media al diagnóstico de esta es de 71 años; lo que equivale a que esta se presentó aproximadamente a los 10 años de seguimiento y tras el diagnóstico la mediana de supervivencia fue de 54 meses (77).

Por otra parte una proporción sustancial de pacientes con EP sin demencia tienen varios grados de deterioro cognitivo (aproximadamente el 21%). Los criterios para demencia-parkinson comparados

con los de Alzheimer desenfatan las alteraciones en memoria mientras resaltan los demás dominios cognitivos que se afectan en la EP

TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO Y DETERIORO COGNITIVO EN LA EP

Como ya se mencionó el RBD se ha asociado frecuentemente con sinucleinopatías como la EP y puede presentarse en la fase premotora o bien desarrollarse en el curso de la enfermedad. La duración del RBD (o de sueños vívidos) se ha asociado con alucinaciones e ilusiones, los cuales a su vez se han postulado como marcadores de una rápida progresión de deterioro cognitivo.

Un estudio con 110 pacientes consecutivos divididos en pacientes sin RBD o alucinaciones, pacientes con RBD sin alucinaciones y pacientes con RBD y alucinaciones demostró tras un seguimiento de dos años que el último grupo el deterioro cognitivo progresó drásticamente. El grupo con RBD únicamente mostró una disminución en la puntuación del MMSE en la evaluación basal comparado con el primer grupo y dicha diferencia se mantuvo durante el seguimiento (78).

Otro estudio con 65 pacientes con PD a quien se le realizó polisomnografía encontró que 24 presentaban RBD y de estos el 42% cumplía criterios para demencia. El estudio concluyó que el RBD y la demencia tienen una coincidencia significativa en el curso de la enfermedad y que el trastorno del sueño no solo precede o coincide con los síntomas motores sino que también ocurre durante la progresión; lo anterior sugiere un proceso neurodegenerativo de neuronas dopaminérgicas y colinérgicas de los núcleos del tallo que varía en su progresión entre pacientes (79).

Un estudio anterior evaluó a 34 pacientes con EP, 18 con RBD por PSG y 16 sin RBD. Los pacientes con EP y RBD mostraron un pobre desempeño en pruebas estandarizadas, significativamente importante al compararlo con el otro grupo y con controles sanos pareados por edad y nivel educativo. Los dominios más afectados incluyeron memoria verbal, funciones ejecutivas, así como alteraciones visuoespaciales y visuoperceptuales (80).

Más aún estudios en pacientes con RBD sin EP han demostrado una co-ocurrencia de deterioro cognitivo y enlentecimiento del EEG en vigilia similar a las reportadas en estadios tempranos de sinucleinopatías, incluso sugiriendo que la evaluación neuropsicológica en pacientes con RBD “idiopático” pudiera conducir a una identificación pre-sintomática de enfermedad neurodegenerativa (81,82). Un estudio retrospectivo reportó que el 45% de la muestra de pacientes con RBD idiopático desarrolló tras 11 años del diagnóstico una sinucleinopatía (Parkinson, atrofia de sistemas múltiples o demencia con cuerpos de Lewy) (83).

2) **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Parkinson actualmente ocupa la segunda enfermedad neurodegenerativa, solo después de la enfermedad de Alzheimer. Se ha calculado que la población mundial de enfermos de Parkinson en el 2005 es de aproximadamente 5 millones y que para el año 2030 esta cifra será de alrededor de 9 millones, es por esto que es de importancia saber cuáles son las características de nuestros pacientes y así poder realizar intervenciones para mejorar su calidad de vida mejorando el tratamiento y los factores ya conocidos que la detrimentan como son la depresión y el deterioro cognitivo. Además se han realizado estudios donde se observa que alrededor del 20% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson presenta deterioro cognitivo y en una cohorte realizada en Sydney a 20 años se observó que hasta el 80 % de los sobrevivientes con la enfermedad presentan demencia.

Es por lo que es de interés encontrar los factores relacionados con el deterioro cognitivo de estos pacientes, para así poder en un futuro realizar un seguimiento más estrecho y tratar de controlar estos factores, que además de disminuir la calidad de vida son causa de abandono en asilos de los pacientes, así como un mayor gasto económico.

3) **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Qué relación existe entre la presencia de deterioro cognitivo y las alteraciones conductuales del sueño REM en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático?

4) HIPOTESIS DE TRABAJO

Existe una mayor alteración cognitiva en los pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastornos del sueño REM comparada con pacientes sin trastorno del sueño REM.

5) OBJETIVOS

Objetivo General:

- Evaluar la relación entre el deterioro cognitivo y la presencia de desórdenes conductuales en el sueño REM en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático

Objetivos Específicos

- Conocer las características de los trastornos del sueño en los pacientes con Enfermedad de Parkinson del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México.
- Evaluar la prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes con Enfermedad de Parkinson y Trastorno conductual del sueño REM.

6) JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son un importante problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente, no existen herramientas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades, por lo que la búsqueda de marcadores tempranos de neurodegeneración constituye una línea de investigación en activo desarrollo.

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica con aparición de episodios de descontrol conductual durante el sueño REM. Este trastorno se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas, principalmente las causadas por el depósito de la proteína alfa sinucleína, como ocurre en la enfermedad de Parkinson (EP).

El TCR puede ser considerado un estadio temprano en el desarrollo de la EP, constituyendo un marcador precoz de este grupo de enfermedades neurodegenerativas.

La existencia de marcadores precoces de enfermedades neurodegenerativas es fundamental para su diagnóstico en etapas preclínicas, permitiendo de este modo el desarrollo de estrategias de neuroprotección y el diseño de esquemas terapéuticos precoces, como ha ocurrido con el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo. Desde esta perspectiva, el TCR como marcador precoz de trastornos neurológicos asociados a alfa sinucleopatías, constituye un avance que nos permitirá una mejor aproximación al tratamiento de la EP.

7) METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio transversal observacional y analítico. Ambilectivo.

POBLACIÓN

Población blanco: Pacientes de cualquier género con diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson idiopática.

Población elegible: Pacientes de cualquier género con diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson idiopático que acudan al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Población participante: Pacientes de cualquier género con diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson idiopático que acudan al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y que cumplan con los criterios de inclusión.

MUESTRA

El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a la diferencia en la puntuación media del MMSE reportada por Sinforiani y colaboradores tras comparar la puntuación entre pacientes con EP sin RBD pacientes con EP y RBD.

Se considero un alfa de 0.05 que equivale a confiabilidad del 95% y una beta de 0.20 que corresponde a un poder del 80%. El tamaño de muestra resultante es de 30 sujetos por grupo.

La selección será por muestreo no probabilístico a conveniencia invitando de forma consecutiva a participar a los pacientes que acudan a la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1. Edad igual o superior a los 30 años cumplidos
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos por el Banco de Cerebros de la UK Parkinson's Disease Society modificados.
4. Consentimiento informado debidamente firmado.

Criterios de Exclusión:

1. No cumplir alguno de los criterios de inclusión
2. Comorbilidad médica o psiquiátrica que impida su adecuada evaluación para los fines del estudio.

Criterios de Eliminación

1. Retiro del consentimiento informado. Se analizará como intención a tratar otorgando el peor desenlace.

Variables

Variable dependiente

1. Función cognitiva

Definición conceptual: Estado de funcionamiento mental normal que involucra diversas áreas como orientación, lenguaje, memoria, habilidades constructivas y de razonamiento.

Definición operacional: Puntuación del MMSE (Mini Mental State Examination).

Variables independientes

1. Función motora de la enfermedad de Parkinson
Definición conceptual: Capacidad para realizar movimientos y una marcha de forma normal.
Definición operacional: Puntaje en la parte III del UPDRS
Escala y unidad de medición: Escala dimensional.
2. Estadio la Enfermedad de Parkinson
Definición conceptual: Grado de afección de la enfermedad de Parkinson.
Definición operacional: Estadio de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr
Escala y unidad de medición: Escala ordinal.
3. Trastornos del sueño
Definición conceptual: Trastorno en la función normal del sueño.
Definición operacional: Alteración confirmada en la polisomonografía y en clinimetría.
Escala y unidad de medición: Escala nominal dicotómica y escalas categóricas.
4. Depresión
Definición conceptual: Síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas, a veces con trastornos neurovegetativos.
Definición operacional: Puntaje en la escala de depresión de Montgomery-Asberg y categoría de acuerdo a la misma.
Escala y unidad de medición: Escala dimensional medida en puntaje y nominal categórica en clasificación.

Otras variables de interés incluyen edad, tiempo de evolución, edad al inicio de la sintomatología, escolaridad, lateralidad, tratamiento dopaminérgico.

Método

Se reclutará a los pacientes con EP que acudan a la Consulta Externa de Movimientos anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; adicionalmente se informará a los demás neurólogos, residentes de la diversas especialidades y especialistas no neurólogos del protocolo de investigación para que refieran a los pacientes con Parkinson con los investigadores.

Se invitará al paciente a participar previa explicación del proyecto y lectura del consentimiento informado; en caso de aceptar se recabará la firma de paciente, dos testigos y el médico entrevistador.

Los pacientes incluidos serán tanto de primera vez como subsecuentes. Se registrarán en una hoja de captura las siguientes variables demográficas: Número de expediente, nombre (el cual se registrará como acrónimo), género, lateralidad, fecha de nacimiento, edad en años cumplidos, lateralidad, antecedentes familiares de Parkinson, antecedentes familiares de demencias y trastornos psiquiátricos. En cuanto a la enfermedad de Parkinson se registrará tiempo de diagnóstico, hemicuerpo de inicio de la sintomatología motora, tratamiento antiparkinsoniano actual.

Los registros se harán en papel en formas específicas para luego ser capturadas en una base de datos electrónica de ser posible en SPPS o bien en una hoja de cálculo de Excel.

Los instrumentos clinimétricos a utilizar serán los siguientes:

- **Estadios de Hoehn y Yahr:** El estadiaje será efectuado por un neurólogo especializado en movimiento anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. El estadio se determina de acuerdo a las características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada . 0 - No hay signos de enfermedad. 1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.1.5 - Afectación unilateral y axial.2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (Test del empujón). 3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente. 4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda. 5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.
- **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS):** Será efectuado por un neurólogo especializado en movimientos anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. La herramienta cuenta con las siguientes partes: 1) Mental, conductual y de ánimo, 2) Actividades de la vida diaria y 3) Sección motora. La

puntuación máxima posible es de 199 (discapacidad total) y la mínima de 0 (sin discapacidad).

- **Actividades de la vida diaria de Schwab y England:** Será efectuado por un neurólogo especializado en movimientos anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. En su defecto el paciente puede otorgar el porcentaje. **100%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. **90%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal. **80%**-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento. **70%**-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día. **60%**-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo. **50%**-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo. **40%**-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda. **30%**-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda. **20%**-Ninguna tarea solo. Severa invalidez. **10%**-Totalmente dependiente. **0%**-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.
- **PDQ-39:** Será efectuado por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología o bien por un neuropsiquiatra. El PDQ-39 consta de 39 items que otorgan puntaje para 8 escalas: movilidad, actividades de la vida diaria, emociones, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y bienestar corporal.
- **MMSE (mini-mental state exam):** Se trata de un instrumento desarrollado en 1975 como una prueba cuantitativa breve para evaluar alteraciones cognoscitivas en adultos. Su utilidad principal es en el tamizaje aunque también ha sido utilizado para el seguimiento de cambios cognitivos en pacientes con demencia e incluso como método para evaluar respuestas a tratamientos en este contexto. El MMSE examina las áreas de orientación, memoria inmediata y a corto-plazo, atención, cálculo, lenguaje y praxias. Su confiabilidad y validez de constructo se considera satisfactoria al compararse con el DSM-III-R, criterios NINCDS-

ADRDA e instrumentos de actividades de la vida diaria. El análisis de la validez de criterio mostró altos niveles de sensibilidad para el deterioro cognoscitivo de leve a moderado pero bajos para el deterioro leve. El análisis de contenido muestra que es una prueba altamente verbal y que no todos los ítems poseen la misma sensatez para el deterioro cognoscitivo en particular los reactivos que evalúan el lenguaje (71). En términos generales una puntuación ≤ 23 se acepta como indicador de deterioro cognoscitivo y se asocia con el diagnóstico de demencia en por lo menos el 79% de los casos.

Como ya se menciono se ve afectada principalmente por el nivel del deterioro aumentando su sensibilidad conforme avanza el deterioro. Su especificidad se encuentra entre 80 y 100%. Las desventajas de este instrumento incluyen dificultad para identificar alteraciones cognoscitivas leves y para documentar cambios en casos de demencia severa. También es influido por la edad, escolaridad, aspectos culturales y socioeconómicos, no así por el género (72). El uso combinado del MMSE y el IQCODE ha mostrado incrementar la exactitud en la discriminación de casos y no casos (73).

- **COGNISTAT:** El COGNISTAT es un instrumento de evaluación cognitiva breve diseñado para detectar la presencia de compromiso cognitivo de origen orgánico. Evalúa independientemente el funcionamiento cada una de las cinco áreas cognitivas de mayor importancia: lenguaje, praxia, memoria, cálculo matemático y razonamiento. Tiene un formato estructurado y los resultados numéricos finales son llevados a una gráfica estandarizada que ilustra el patrón del compromiso. Incluye cuatro categorías de impedimento: ninguno (normal), leve, moderado y severo. Su aplicación lleva entre 10 y 20 minutos dependiendo de la experiencia y habilidad del examinador y del grado de afectación mental del paciente.

El COGNISTAT ha sido ampliamente usado en diversas especialidades médicas tales como neurología, neurocirugía, psiquiatría y neuropsiquiatría. Los diversos reportes han mostrado que permite detectar alteraciones cognitivas incluso sutiles, siendo más sensibles que el MMSE en la detección de dichas complicaciones.

- **SCOPA-sueño** (SCOPA-Sleep, SC-Sleep) [84]

Esta escala se compone de dos secciones, sueño nocturno (SC-Sn) y somnolencia diurna (SC-Sd), que evalúan problemas en estos dominios durante 'el mes pasado'. La SC-Sn consta de cinco ítems sobre el inicio, la fragmentación, la duración del sueño, el despertar precoz y la eficiencia del sueño. Las opciones de puntuación por ítem oscilan entre 0 (no problema) y 3 (mucho problema); y los límites de la puntuación total son 0 y 15. Además, tras esta sección se incluye una pregunta con siete opciones de respuesta (de 1, 'muy bien', a 7, 'muy mal') sobre valoración global del sueño nocturno durante el mes pasado.

La SC-Sd evalúa la hipersomnia diurna en el mes pasado e incluye seis ítems acerca de la frecuencia con que el paciente se duerme en determinadas situaciones (de forma inesperada, sentado tranquilamente, viendo la televisión o leyendo, hablando con alguien). Cada ítem puede puntuar de 0 (nunca) a 3 (frecuentemente), de modo que la máxima puntuación posible es 18.

A través de la escala global se clasifican a los sujetos en aquellos con "buen dormir" (puntuaciones de 0 – 3) y aquellos con "mal dormir" (puntuaciones 4-6). Los puntos de corte establecidos para cada uno de estos grupos es de 4/5 para la parte de somnolencia diurna del SCOPA y de 6/7 para los síntomas nocturnos [85,86].

Posteriormente el paciente se programará para valoración clínica por especialista en sueño para aplicación de instrumentos clínicos específicos y polisomnografía convencional. Se realizará la escala de somnolencia de SCOPA-sueño.

El diagnóstico de trastorno de conducta REM se realizará clínicamente si el paciente describe:

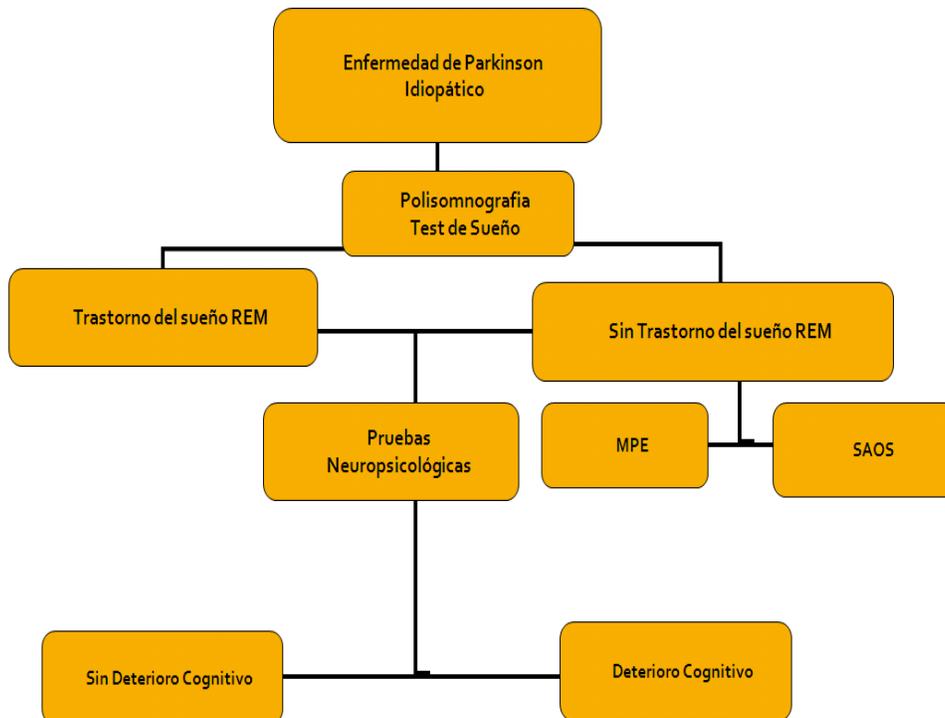
1. Sueños vívidos
2. Sueños con contenidos violentos o secuencias de acción intensas
3. El comportamiento durante el sueño está en directa relación con el contenido de los sueños
4. Movimientos de brazos y piernas durante el sueño

5. Ha lastimado a su compañero de cama o a sí mismo
6. Presencia de gritos, lenguaje psoes o risa intensa durante la noche
7. Movimientos complejos tales como puñetazos, patadas. Lucha, persecución
8. Dichos movimientos despiertan al paciente
9. Caídas de la cama
10. Al despertar recuerda el contenido de los sueños
11. Sueño poco reparador

- **Polisomnografía convencional:** Se realizará en la unidad de Clínica de Sueño del Instituto de Neurología y Neurocirugía por la especialista en sueño del equipo. Se colocarán los electrodos para registro de electroencefalograma (un canal), electrocardiograma (un canal), electromiografía (un canal), electroculografía (dos canales) y el oxímetro de pulso así mismo se llevará a cabo videofilmación. Se registran señales de EEG, EKG EOG, señal respiratoria mediante termistor, bandas torácica y abdominal, pulsoximetría, ronquido, saturación y EMG de mentón así como de tibiales anteriores. Se registrarán flujo nasobucal, movimientos toracoabdominales, posición corporal, saturación de la oximetría, electroencefalografía y la frecuencia cardiaca. El análisis se realizará con la paquetería ya instalada en la computadora e incluirá tiempo total de registro, número e índice de apneas o hiponeas, saturación basal de oxígeno, tiempo por debajo del 90% de saturación, índice de desaturaciones/hora, frecuencia cardiaca mínima y máxima, disritmias cardiacas.

El diagnóstico polisomnográfico del trastorno de conducta REM se realizará utilizando los criterios diagnósticos según AASM Manual of Sleep Scoring and Related Events 2007:

- 1) En un periodo de 30 segundos de sueño REM exista la presencia de actividad tónica sostenida por más del 50% del periodo en el EMG del mentón.
- 2) En un periodo de 30 segundos de sueño REM exista incremento de la actividad fásica del EMG del mentón que al sumarlo constituya por lo menos el 50% del periodo.
- 3) Dichos cambios pueden estar presentes a pesar de que el paciente no exhiba los movimientos corporales característicos del trastorno de conducta REM.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes, datos completos y estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables dimensionales.
- Pruebas de normalidad (Kilmogorov Smirnov) para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal o no-normal.
- Análisis bivariado comparativo con pruebas de t o Wilcoxon/Mann-Whitney para variables numéricas de acuerdo a si son paramétricas o no paramétricas respectivamente; chi cuadrada para variables nominales.
- En caso de ser conveniente se realizarán agrupamientos y estratos los cuales se evaluarán con ANOVA de una vía para variables paramétricas y prueba de Kruskal-Wallis para no paramétricas.
- Correlación de Pearson (variables dimensionales) y de Spearman (variables nominales) y regresión múltiple lineal y logística respectivamente para identificar asociaciones.

- El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS v11 (Statistics Package for Social Sciences) o superior.
- Se considerará como significativo una $p < 0.05$, adicionalmente se calcularán intervalos de confianza del 95%.

8) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida, principio de autonomía de los sujetos participantes, principio de beneficencia y consentimiento informado, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

El estudio se considera de investigación con riesgo mínimo de acuerdo al artículo del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud tratándose de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Así mismo se apeg a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki.

9) CONSIDERACIONES FINANCIERAS

La labor que llevaremos a cabo requiere de gastos especiales como polisomnografía, a parte de los recursos materiales básicos (computador, hojas, transporte, etc.), a continuación se hace una descripción de los mismos:

CONCEPTO	VALOR
PAPELERÍA Y FOTOCOPIAS	\$300
BASES DE DATOS	Sin costo
SERVICIOS TELEFONICOS Y DE COMPUTACION	Sin costo
TRANSPORTE DE LOS PACIENTES	\$100 (por paciente)
POLISOMNOGRAFIA	\$2,000 (por paciente)
NOCHE DE HOSPITALIZACION	No aplica
TOTAL	\$2,100 (por paciente)

Presupuesto de la Investigación

Los gastos de los estudios requeridos serán cubiertos por los pacientes. En el caso de los pacientes que formen parte del estudio en curso “Disfunción no motora en la Enfermedad de Parkinson Idiopática: Prevalencia e Impacto en la calidad de vida” el costo del estudio polisomnográfico será cubierto por el fondo de CONACyT destinado al mismo.

Recursos con los que se cuenta:

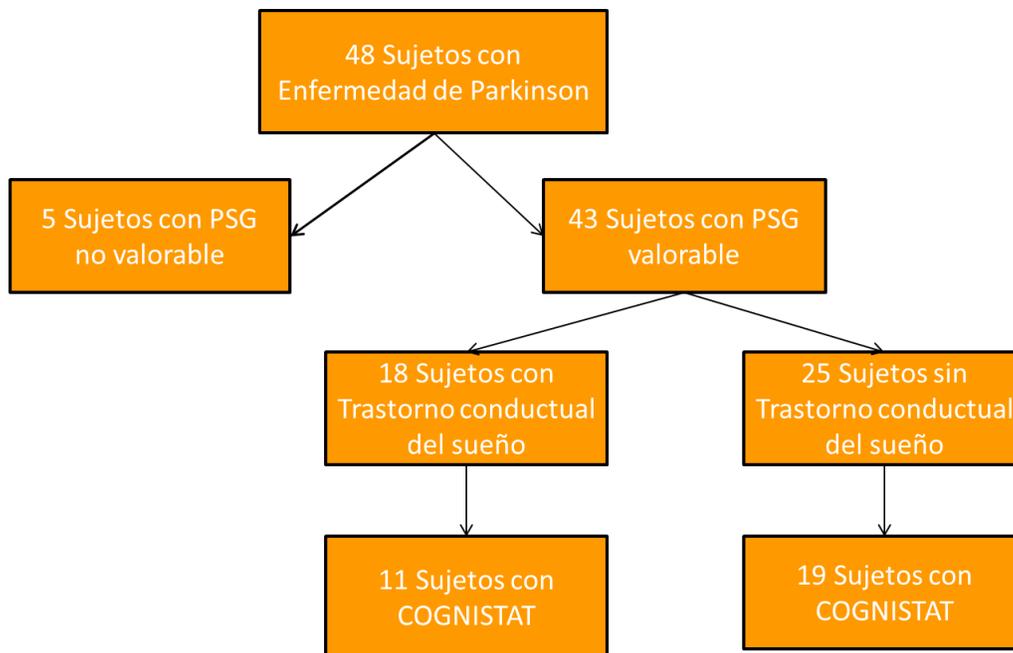
Recursos materiales: Área física de Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, polisomnógrafo Grass y área física en Clínica de Sueño y área física de Neurofisiología. Consultorios en Consulta Externa, papelería y equipo regular de cómputo.

Recursos humanos: Equipo integrado por un neurólogo clínico, un neurólogo en movimientos anormales, un neurólogo en trastornos del sueño y residente de neurología del INNN.

Recursos humanos para formación: Se trata de un residente de la especialidad de neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, quien funge como investigador principal. Se espera obtenga el grado de especialista mediante la presentación de tesis de especialidad en neurología de adultos como producto de la investigación.

10) RESULTADOS Y ANALISIS

En el periodo de reclutamiento se tuvieron 48 pacientes de los cuales cuatro fueron eliminados debido a imposibilidad para realizarse la polisomnografía (no fueron valorables). Todos los pacientes incluidos tenían diagnósticos de Enfermedad de Parkinson Idiopático, excluyéndose los pacientes con diagnóstico de Parkinson Vascular, de causa genética y otros tipos de parkinsonismo.



Características demográficas

Dentro de las características demográficas la distribución de género fue de 24 mujeres (50%) y 24 hombres (50%). La edad media de la población de estudio fue de 58.5 ± 15.1 años, el índice de masa corporal (IMC) tuvo una media de $27.4 \pm 4,4$ (n=35), importante mencionar que el 37.5% de los pacientes residen en el DF y el 22.9% son del Estado de México. Con respecto al nivel de educación el 50% (n=24) han terminado la primaria, 10.4% (n=5) son analfabetos, 22.9% (n=11) terminaron la secundaria, 16.7%(n=8) licenciatura.

Características de la EP

El 70.8% (n=34) de los pacientes no tienen antecedentes heredofamiliares de Enfermedad de Parkinson. El lado de inicio de la enfermedad fue derecho en un 77.1% (n=37) e izquierdo en un 22.9% (n=11). De estos el síntoma inicial en el 66.7% (n=32) fue tremorigeno, 16.7% (n=8) rígido y 16.7% (n=8) trastornos de la marcha.

El tiempo de evolución de la enfermedad tiene una media de 6.5 ± 4.4 años. Dentro de las escalas realizadas, se encontró que 35.4% (n=17) tienen un H-Y de 2, y el 20.8% (n=10) de 3, con UPDRS

III de 31.7 ± 18.8 , se le realizó la escala de vida diaria de Schwab and England solo a 22 pacientes, los cuales presentaron una media de 70.2 ± 20.0 . El 75% de los pacientes no presentaron fluctuaciones y la fluctuación que mayormente se reportó fue el “wearing off” en el 8.3%. Solo un 10.4% (n=5) de los pacientes presentó discinesias de pico de dosis.

Uso de medicamentos

En lo referente al uso de medicamentos el 100% de los pacientes recibía un tratamiento antiparkinsoniano; el 70.8% (n=34) de los pacientes, recibió en algún momento desde el diagnóstico de la enfermedad levodopa, pramipexol el 72.9% (n=35), 31.3% (n=12) biperideno, 25% amantadina, 14.6% entacapone, 12.5% selegilina y el resto otros medicamentos como trihexifenidilo, pergolida, bromocriptina y rasagilina.

19 pacientes recibían antidepresivos, el 27.1% (n=13) ansiolíticos, un 14.6% (n=7) inductores del sueño y solo 2 (4.2%) pacientes recibían antipsicóticos.

Escalas clínicas del Sueño (SCOPA-Sueño)

Se aplicó el SCOPA-Sueño versión en español a los 48 pacientes. Con respecto a las alteraciones del sueño nocturno, los ítems mayormente afectados fueron los correspondientes al inicio del sueño una vez acostado y que los pacientes se levantan muchas veces durante la noche.

La puntuación media total del SCOPA-Sueño fue de 31 ± 12.9 (rango 0 – 31) mientras que por componentes se tuvo una media para el SCOPA-SN de 6.6 ± 4.4 (rango 0 – 15) y para el SCOPA-SD de 6.4 ± 5.3 (rango 0 – 18).

En la Tabla I se muestra la distribución porcentual de las alteraciones en el sueño nocturno mientras que en la Tabla II se muestra la distribución porcentual de las alteraciones correspondientes a somnolencia diurna

Tabla I.

Distribución porcentual de las alteraciones en el sueño Nocturno

	¿Ha tenido problemas para dormirse tras echarse a dormir por la noche?	¿Hasta que punto cree que se ha despertado demasiado a menudo?	¿Hasta que punto cree que ha estado despierto demasiado tiempo mientras permanecía acostado durante la noche?	¿Hasta que punto cree que se ha despertado demasiado temprano por la mañana?
No	27.1%	14.6%	35.4%	35.4%
Un poco	29.2%	29.2%	29.2%	25.0%
Bastante	29.2%	37.5%	22.9%	27.1%
Mucho	14.6%	18.8%	12.5%	12.5%

Con respecto a la pregunta de ¿Cómo ha dormido por la noche durante el último mes? El 22.9% (n=11) de los pacientes duerme muy mal, 14.6% duerme bastante mal y un 20.8% (n=10) refiere dormir muy bien. De acuerdo a los puntos de corte establecidos para la escala global de sueño se establecieron dos grupos, pacientes que duermen bien (puntuaciones 0-3) y aquellos que duermen mal (puntuaciones 4-6). 23 sujetos (47.9%) se clasificaron como de “durmieron bien” y 25 sujetos (52.1%) como “durmieron mal”.

En cuanto a los síntomas de somnolencia diurna el punto de corte para los grupos ha sido establecido en 4/5 y en 6/7 para los síntomas nocturnos. De tal manera que 29 sujetos (60.4%) de los pacientes presentaron un SCOPA de síntomas nocturnos anormal y 27 (56.3%) sujetos presentaron un SCOPA de síntomas de somnolencia diurna anormal. El 37.5% de la muestra total presentaba tanto alteraciones en el sueño nocturno como somnolencia diurna.

Tabla II.

Distribución porcentual de la somnolencia diurna

¿Con que frecuencia se ha dormido inesperadamente durante el día?	¿Con que frecuencia se ha dormido mientras estaba sentado tranquilamente?	¿Con que frecuencia se ha dormido mientras estaba viendo la televisión o leyendo?	¿Con que frecuencia se ha dormido mientras estaba hablando con alguien?	¿Ha tenido problemas para permanecer despierto durante el día?	¿Ha apreciado como un problema el dormirse durante el día?
---	---	---	---	--	--

Nunca	22.9%	20.8%	29.2%	62.5%	64.6%	64.6%
A veces	35.4%	35.4%	25.0%	18.8%	18.8%	14.6%
Normalmente	18.8%	12.5%	12.5%	8.3%	8.3%	10.4%
Frecuentemente	22.9%	31.3%	33.3%	10.4%	8.3%	10.4%

Estudio de Polisomnografía

Se realizó el estudio de polisomnografía a los 48 pacientes; de los cuales cuatro no se consideran valorables debido a que presentaron pocas horas de sueño y no integraron adecuadamente las fases del sueño. Adicionalmente en el aspecto de la RBD otros dos estudios no cumplieron con los requerimientos para evaluarlo por lo que en el caso de esta patología se considera para los fines del estudio una muestra de 42 PSG valorables.

En la tabla III se encuentran la media, desviación estándar y rangos de cada una de las fases del sueño.

En la tabla IV se muestran la frecuencia y los porcentajes de los diagnósticos polisomnográficos y en la tabla V la frecuencia porcentual por género de los tipos de SAOS.

Tabla III. Características Polisomnográficas de la muestra (n=42)

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Porcentaje de Eficiencia del sueño	6	95.1	64.1	21.3
Latencia de inicio sueño	0	197	40.6	39.6
Latencia REM	0	468.5	195.1	106.9
Índice de movimientos de piernas	0	87.4	6.2	14.6
Índice A/H	0	58.7	14.8	16.6
% Fase 1	0	100	10.4	17.2
% Fase 2	2.90	100	60.8	17.4
% Fase 3	0	53	16.6	12.1
% REM	0	26	12	7.9
Tiempo total de sueño (minutos)	0	464.5	303.2	119.3

Tabla IV**Diagnósticos polisomnográficos porcentuales por frecuencia y género**

	Frecuencia	Porcentaje	Femenino	Masculino
Normal	9	20.5%	6 (27.3%)	3 (13.6%)
RBD	18	40.9%	5 (22.7%)	13 (59.1%)
SAOS	15	34.1%	9 (40.9%)	6 (27.3%)
MPE	2	4.5%	2 (9.1%)	0 (0%)

De los 18 pacientes que presentan RBD, el 67% (n=12) de ellos presentan adicionalmente SAOS en grados variables.

Tabla V. Tipos de Síndrome Apnea Obstructiva del sueño por frecuencia y género

	Frecuencia	Mujeres	Hombres
Si G-leve	8 (53,33%)	5 (55,55%)	3 (50,00%)
Si G-moderado	4 (26,66%)	2 (22,22%)	2 (33,33%)
Si G-severo	3 (20,00%)	2 (22,22%)	1 (16,66%)

De los 15 pacientes con SAOS, 9 son mujeres y el tipo de Apnea del sueño que mayormente se presentó fue el leve en un 53,33%.

Función cognoscitiva en la muestra

En este rubro se incluye la puntuación media del MMSE fue de 28.4 ± 2.4 y al dicotomizar la variable con punto de corte de ≤ 25 para deterioro cognoscitivo y > 25 para función normal, solo 6 pacientes presentan deterioro cognoscitivo.

En lo referente al COGNISTAT, únicamente se realizó a 33 de los pacientes, ya que 15 no acudieron a sus citas en la fecha programada y se reprogramó en fechas posteriores a la finalización del

estudio. De estos pacientes se obtuvo una puntuación media de 64.3 ± 10.9 . La puntuación media por dominio se presenta en la tabla VI.

Tabla VI. Puntuación media por dominios del COGNISTAT

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Orientación	6	12	11.5	1.2
Atención	2	8	5.3	1.6
Comprensión de Lenguaje	3	6	5.4	0.8
Repetición de Lenguaje	6	12	11.1	1.7
Denominación de Lenguaje	1	8	7.4	1.3
Habilidad Construccional	0	6	2.9	1.9
Memoria	0	12	7.4	3.6
Cálculo	0	4	2.9	1
Razonamiento analógico	1	8	5.7	1.8
Razonamiento Juicio y Comprensión	2	6	4.7	1
Puntuación COGNISTAT	30	79	64.3	10.9
Puntuación total de Lenguaje	4	11	7.8	1.2
Puntuación total de Razonamiento	2	7	5.3	1.4

De acuerdo a la estratificación del dominio de orientación 5 (15.6%) pacientes se encontraron dentro de lo normal, 20 (62.5%) presentaban alteraciones leves o menores, 15.6% tenían alteraciones moderadas y 2 (6.3%) pacientes tenían alteraciones severas.

En lo que se refiere a la atención el 69.7% estaba dentro de los normal, 18.2 % pacientes tuvieron alteraciones leves, 9.1% moderadas y el 3% severas.

La distribución en lo concerniente en comprensión del lenguaje fue la siguiente: 93.9% estaba dentro de los y el resto con alteraciones moderadas. En el aspecto de nominación el 93.9% fue normal, 3% leve y 3% severo.

En la evaluación del rubro de construcción 17 (51.5%) pacientes estuvieron dentro del rango de normalidad, 27.4% tuvieron una alteración leve, 6.1% moderada y un 15.2% severa. La memoria fue

normal en el 66.7% (n=22), 24.2% leve, 6.1% moderado y 3% severo. Finalmente en las áreas de razonamiento analógico y juicio el 87.9% estuvo en rangos normales y el 9.1% con alteración leve.

Comparación entre sujetos con RBD y sin RBD.

Como ya se mencionó se diagnosticaron mediante polisomnografía 18 sujetos con RBD (5 de ellos subclínicos), 25 sujetos sin evidencia en RBD y 5 sujetos en los que la PSG no fue valorable en lo que respecta a esta patología en específico del sueño. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la tabla VII. Solo hubo diferencias significativas en lo que respecta al tiempo de evolución, dosis en miligramos de levodopa y en la dosis diaria de equivalentes de levodopa.

Tabla VII. Comparación entre sujetos con y sin RBD por PSG

	Grupo con RBD (n=18)	Grupo sin RBD (n=25)	p
Edad (años cumplidos)	64.6 ± 10.2	54.2 ± 17.6	0.03
Tiempo de evolución (años)	7.8 ± 4.1	5.5 ± 3.9	0.06
Estadio de HY	2.5 ± 0.8	2.1 ± 0.8	0.11
UPDRS III	36.6 ± 19.1	26.6 ± 16.3	0.10
IMC	26.1 ± 2.4	27.5 ± 4.7	0.37
Schwab and England	67.9 ± 21.5	72.5 ± 21.2	0.64
Minimental	29.2 ± 1.6	28.3 ± 2.4	0.21
Dosis de levodopa	567.4 ± 382.7	239 ± 221.2	0.01
LEDD	689.6 ± 433.1	280.6 ± 198.1	0.03

No hubo diferencias entre ambos grupos en lo que respecta a tipo de inicio tremorígeno (p=0.44), asimetría del inicio de la enfermedad (p=0.09), frecuencia de fluctuaciones motoras (p=0.34), discinesias (p=0.18). En lo que respecta al uso de medicamentos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el caso de levodopa, pramipexol, entacapone, amantadina e inhibidores de la MAO. Si existió diferencia en el uso del biperideno (p=0.01) siendo que el 50% de los pacientes sin RBD lo recibían en comparación al 11% en los sujetos con RBD.

No hubo diferencias en el uso de antidepresivos, ansiolíticos, inductores del sueño y antipsicóticos.

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los parámetros del estudio polisomnográfico al comparar ambos grupos (Tabla VIII).

Tabla VIII. Características de la PSG entre sujetos con RBD y sin RBD.

	Pacientes con RBD	Pacientes sin RBD	p
% de Eficiencia del sueño	72.2 ± 13.7	63.1 ± 22.3	0.11
latencia inicio sueño	25.9 ± 17.3	40.5 ± 35.6	0.09
Latencia de REM	195.6 ± 81.2	206.3 ± 114.4	0.73
Índice de Movimientos de Piernas	2.6 ± 4.5	5.7 ± 9.8	0.23
Indice A/H	17.9 ± 18.2	14.1 ± 15.8	0.47
% Fase 1	14 ± 22.3	9.1 ± 14.4	0.39
% Fase 2	55.4 ± 21.8	61.9 ± 11.7	0.21
% Fase 3	17.1 ± 11.7	15.8 ± 11.6	0.73
% REM	14 ± 6.8	12.4 ± 8.1	0.49
Tiempo total de sueño (minutos)	349.1 ± 87.8	291.8 ± 120.4	0.94

Desde el punto de vista clinimétrico la evaluación a través del SCOPA-SLEEP

Tabla IX.

	Pacientes con RBD	Pacientes sin RBD	p
SCOPA-SLEEP Sueño nocturno			
Ítem 1	1.38 ± 1.2	1.33 ± 1	0.84
Ítem 2	1.83 ± 0.98	1.36 ± 0.96	0.12
Ítem 3	1.5 ± 1.15	0.92 ± 0.95	0.08
Ítem 4	1.3 ± 1.28	1 ± 0.91	0.32
Ítem 5	1.44 ± 1.19	1.32 ± 1.14	0.73
SCOPA-SLEEP Somnolencia diurna			
Ítem 1	1.5 ± 1.04	1.28 ± 1.10	0.51
Ítem 2	1.61 ± 1.19	1.36 ± 1.10	0.48

Ítem 3	1.66 ± 1.23	1.20 ± 1.15	0.21
Ítem 4	0.67 ± 1.08	0.40 ± 0.64	0.32
Ítem 5	0.61 ± 0.92	0.44 ± 0.82	0.52
Ítem 6	0.56 ± 0.92	0.60 ± 1	0.88

Tabla. Puntuación de SCOPA-Sueño global

En conjunto, ¿Cómo ha dormido usted por la noche durante el mes pasado?	Pacientes con RBD		Pacientes sin RBD	
	n	Puntuación SCOPA	n	Puntuación SCOPA
Muy bien	4	5.0 ± 3.4	6	4.6 ± 6.2
Bien	2	7.0 ± 4.2	6	9 ± 5.3
Bastante bien	0	0	0	0
Ni muy bien ni muy mal	1	15	0	0
Bastante mal	2	14.5 ± 0.7	5	15 ± 4.6
Mal	2	16.5 ± 13.4	4	11 ± 1.4
Muy mal	7	20.4 ± 6.7	4	19.8 ± 2.9

La evaluación neuropsicológica mediante el COGNISTAT solo pudo ser realizada en 19 sujetos del grupo sin RBD (79%) y en 11 con RBD (61%). En la Tabla IX se muestran las puntuaciones por dominio entre ambos grupos.

Tabla IX. Comparación en la puntuación por dominio del COGNISTAT entre pacientes con y sin RBD.

	Pacientes con RBD	Pacientes sin RBD	P
Orientación	11.4 ± 1	11.6 ± 1.4	0.58
Atención	4.9 ± 1.5	5.6 ± 1.4	0.24
Comprensión de Lenguaje	5.7 ± 0.5	5.3 ± 0.9	0.14
Repetición de Lenguaje	11.3 ± 1.8	11.2 ± 1.5	0.92
Denominación de Lenguaje	7.6 ± 0.7	7.4 ± 1.6	0.60
Habilidad Construccional	2.5 ± 1.6	3.5 ± 2	0.17

Memoria	7.1 ± 3.3	7.6 ± 4	0.70
Cálculo	2.5 ± 1.2	3.1 ± 0.9	0.11
Razonamiento analógico	5.4 ± 1.9	6 ± 1.7	0.39
Razonamiento Juicio y Comprensión	4.7 ± 1	4.8 ± 1	0.87
Puntuación COGNISTAT	63.4 ± 10	65.6 ± 12.1	0.60
Puntuación total de Lenguaje	8.0 ± 0.8	7.8 ± 1.4	0.65
Puntuación total de Razonamiento	5.1 ± 1.3	5.5 ± 1.4	0.42

Al evaluar por estratos de en los diferentes dominios del COGNISTAT no se encontró diferencia estadísticamente significativa en orientación, atención, lenguaje, construcción, memoria, cálculo o razonamiento.

Por otra parte las variables que si mostraron correlación con la puntuación del COGNISTAT fueron el tiempo de evolución ($r=- 0.47$, $p=0.01$) y la edad ($r=- 0.40$, $p=0.03$). No hubo efecto del Hoehn y Yahr o el uso de anticolinérgicos.

11) DISCUSION

En este estudio no se encontró una correlación entre el deterioro cognitivo y el RBD en los pacientes con EP. Los resultados de la comparación en la puntuación del COGNISTAT entre los sujetos EP con y sin RBD, no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación total ni por dominios individual.

Es importante mencionar que el COGNISAT solo se pudo realizar en 11 de los pacientes con RBD y en 19 de los sujetos sin RBD; los 13 pacientes restantes incluidos en el estudio no acudieron a su cita de valoración neuropsicológicas por razones diversas pero no relacionada con la EP ni con el RBD. Sin embargo la pérdida de estos pacientes influye en el poder del estudio para demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Otro punto a considerar incluye el tamaño de la muestra de los pacientes con trastorno de conducta del sueño REM a los que se les pudo realizar el COGNISTAT la cual pudiera ser insuficiente para demostrar diferencias.

Hallazgos similares fueron reportados en el estudio de E. Sinforiani et al (10), donde los autores sugieren que la presencia de RBD por si misma, no es suficiente para predecir las alucinaciones y / o el deterioro cognitivo, sin embargo incrementa la probabilidad en particular de pacientes ancianos de presentar mayor deterioro de la función motora y de las funciones ejecutivas.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones además del tamaño muestral relativamente baja y la imposibilidad para realizar el COGNISTAT a la totalidad de la muestra inicial. No se considera la inclusión de un grupo control de pacientes con RBD pero sin enfermedad de Parkinson; esto hubiera permitido evaluar el efecto aislado del trastorno del sueño sobre la cognición. Desafortunadamente al seleccionar pacientes de un hospital de tercer nivel la prevalencia de pacientes con RBD sin alteración neurológicas es prácticamente nula, razón por la que no se incluyó este grupo en particular.

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas fueron comparables a la información normativa publicada en la literatura. Por otro lado no fue posible realizar un análisis de los pacientes de acuerdo a grados de escolaridad, ni años de evolución de la enfermedad lo cual evidentemente pudiera influir en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas. En otros estudios se ha descrito que el fenotipo de EP que posiblemente pueda progresar con mayor rapidez a la demencia se caracteriza por la presencia de RBD, sobre todo cuando ambas condiciones se combinan con una edad mayor y una enfermedad de estado avanzado (79).

El análisis bivariado entre pacientes con EP y RBD y aquellos sin RBD mostró que una de las variables que con diferencia estadísticamente significativa fue la edad. Lo cual anterior es coincidente con la evidencia de un mayor riesgo de presentar a RBD a mayor edad del paciente ($p < 0.03$). Este hallazgo concuerda con lo reportado en la literatura internacional en cuanto a la edad media de aparición del RBD por arriba de 60 años.

La mayoría de nuestros pacientes tienen un promedio de edad entre 58.5 ± 15.1 años, la mayoría sobrepasan la sexta década de la vida. Esto probablemente sea explicado por qué dichos pacientes generalmente son referidos a nuestra institución después de muchos años de evolución 6.5 ± 4.4 años. Esta media de edad es similar a los demás estudios en sujetos con EP, sino es que discretamente menor.

Otra de las variables que demostró un impacto significativo fue la dosis en miligramos de levodopa recibida, y la dosis diaria de equivalentes de levodopa. Los pacientes con RBD recibían una mayor cantidad de levodopa en relación con aquellos pacientes sin RBD. Dichos hallazgos pudieran estar relacionados a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad ya que la aparición de los síntomas de un trastorno de conducta del sueño REM no se han relacionado estrictamente con el empleo de levodopa si no con la progresión y la severidad de la enfermedad. Ozekmekci, en su estudio comparativo entre pacientes con RBD y sin RBD también reportó que los pacientes con RBD usaron mayores dosis de levodopa en estadios tempranos de la Enfermedad de Parkinson lo cual conlleva al desarrollo de complicaciones motoras. En estos pacientes el tratamiento dopaminérgico mejoró la escala UPDRS, pero no previno el desarrollo de RBD (90); estos hallazgos son comparables con los nuestros.

En contraposición, Gómez-Esteban et al. (89) no encontraron correlación significativa entre la dosis de L- dopa y las dosis equivalentes de agonistas dopaminérgicos en cuanto a la calidad del sueño. Esto puede ser atribuido a que la gran mayoría de los pacientes con EP (70.8%), han sido manejado desde su inicio con levodopa.

Por otro lado el utilizar otro tipo de fármacos para el control de la enfermedad tales como los agonistas dopaminérgicos (pramipexol) pudieran enmascarar los síntomas de un trastorno de conducta del sueño REM ya que dicho grupo de medicamentos se emplea como alternativa terapéutica en aquellos pacientes que por distintos factores no pueden consumir los fármacos de primera elección (benzodiazepinas). Por tal motivo a pesar de tener el trastorno de conducta REM este podría no ser captado en el estudio polisomnográfico o inclusive carecer de las características clínicas.

Al estudiar los resultados del test SCOPA-Sueño y las características polisomnográficas entre los dos grupos, no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

En lo referente a otros diagnósticos polisomnográficos cabe mencionar que de los 18 pacientes que presentan RBD, el 67% de ellos, presenta algún grado de SAOS siendo el de mayor prevalencia el de grado leve. Lo anterior pudiera ser explicado por el incremento en el IMC que presenta la mayoría de nuestros pacientes, ya que México cuenta con una de las mayores tasas de obesidad en el mundo. Aunque no existe una relación estricta reportada entre el SAOS, la enfermedad de Parkinson y el trastorno de conducta de sueño REM nuestros hallazgos sugieren que probablemente se requieran mayores estudios al respecto en población mexicana.

El presente estudio abre paso a la investigación de pacientes con EP con y sin RBD, y con diferente grado cognitivo y de deterioro motor. Además el seguimiento de este estudio es necesario a fin de verificar estas conclusiones preliminares.

12) REFERENCIAS

1. Rye D, Iranzo A. The nocturnal manifestations of waking movement disorders: focus on Parkinson's disease. In: Guilleminault C, editor. Handbook of clinical neurophysiology, vol. 6. Sleep and its disorders. Philadelphia: Elsevier; 2005.p. 263–72.
2. Comellas C, Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 325-35
3. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire – A new Diagnostic Instrument. *Mov Disord*, 2007: 22, 2386-2393
4. R.B. Postuma, MD, MSc J.F. Gagnon, PhD S. Rompre´ J.Y. Montplaisir, MD, PhD. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 2010; 74:239–244
5. Frucht S, Rogers MD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*1999;52:1908–10.
6. Olanow CW, Schapira AHV, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:212–5.
7. Frucht SJ, Greene PE, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord* 2000;15:601–3.
8. 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.
9. Furumoto H. Excessive daytime somnolence in Japanese patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2004;11:535–40.
10. Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R. REM Behavior Disorder, hallucinations and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Two – Year Follow Up. *Mov Desord* 2008; 23:1441-45
11. Arnulf I. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21: 472-477.
12. Meindorfner C, Kö rner Y, Mo¨ ller JC, et al. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord* 2005;20:832–42.
13. Santamaria J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63(Suppl 3):S21–3.
14. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, et al. The clinical use of the MSLT andMWT. *Sleep* 2005;28:123–44.

15. Hobson DE, Lang AE, Martin WWR, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian movement disorder group. *JAMA* 2002;287:455–63.
16. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, et al. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003;26:1049–54.
17. Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, et al. FAST TRACK. Daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2000;9:63–9.
18. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12:199–207.
19. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:97–102.
20. Stevens S, Comella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep* 2004;27:967–72.
21. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019–24.
22. Tan EK, Lum SY, Fook-Chong SMC, et al. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age and sex-matched controls. *Neurology* 2002;58:465–8.
23. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1026–30.
24. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, et al. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003;18:668–72.
25. Hauser RA, Gauger L, McDowell-Anderson W, et al. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 2000;15:658–63.
26. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1242–8.
27. Schapira AHV. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000;355:1332–3.
28. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, et al. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000;355:1333–4.

29. Mo¨ller JC, Stiasny K, Hargutt V, et al. Evaluation of sleep and driving performance in six patients with Parkinson's disease reporting sudden onset of sleep under dopaminergic medication: a pilot study. *Mov Disord* 2002;17:474–81.
30. Paus S, Brecht HM, Ko¨ster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659–67.
31. Körner Y, Meindorfner C, Mo¨ller JC, et al. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1298–305.
32. Schlesinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003;49:30–3.
33. Garcia-Borreguero D, Schwarz C, Larrosa O, et al. L-DOPA-induce excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003;61:1008–10.
34. Homann CN, Homann B, Ott E, et al. Sleep attacks may not be a side-effect dopaminergic medication. *Mov Disord* 2003;18:1569–71.
35. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002;324:1483–7.
36. Ferreira JJ, Thalamas C, Montastruc JL, et al. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001;248:426–7.
37. Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neurol* 2001;24:181–3.
38. Manni R, Terzaghi M, Sartori I, et al. Dopamine agonist and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med* 2004;5:189–93.
39. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775–81.
40. O'Suilleabhain PE, Dewey RB. Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to day-134 Iranzo time sleepiness in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:986–9.
41. Pal S, Bhattacharya KF, Agapito C, et al. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm* 2001;108:71–7.
42. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392–6.

43. Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18:319–23.
44. Happe S, Berguer K on behalf of the FAQT study investigators. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol* 2001;248:1062–7.
45. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544–6.
46. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease: followup after 1 year of treatment. *Neurol Sci* 2003;24:178–9.
47. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease: is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999;56:1–29.
48. Overeem S, van Hilten JJ, Ripley B, et al. Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2002;58:498–9.
49. Bares M, Kanovsky P, Rektor I. Excessive daytime sleepiness and “sleep attacks” induced by entacapone. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:113–6.
50. Santens P. Sleep attacks in Parkinson's disease induced by entacapone, a COMT-inhibitor. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:121–3.
51. Tracik F, Ebersbach G. Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: polysomnographic recordings. *Mov Disord* 2001;16:500–6.
52. Ebersbach G, Norden J, Tracik F. Sleep attacks in Parkinson's disease: polysomnographic recordings. *Mov Disord* 2000;15(Suppl 3):89.
53. Schäfer D, Greulich W. Effects of parkinsonian medication on sleep. *J Neurol* 2000;247(Suppl 4):24–7.
54. Romigi A, Brusa L, Marciani MG, et al. Sleep episodes and daytime somnolence as a result of individual susceptibility to different dopaminergic drugs in a PD patient: a polysomnographic study. *J Neurol Sci* 2005;228:7–10.
55. Vincken WG, Gauthier SG, Dollfus RE, et al. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. *N Engl J Med* 1984; 311:438–42.
56. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341–6.

57. Rye DB. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004; 63(Suppl 3):S2–7.
58. Braga-Neto P, Pereira da Sila-Junior F, Sueli Monte F, et al. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:41–5.
59. Martin SE, Mathur R, Marshall I, et al. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997;10:2087–90.
60. Anconi-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in communitydwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–95.
61. Bittinger LJ, McNear KK, Khan F, et al. Obstructive sleep apnea on polysomnography in patients with parkinsonism. *Sleep* 2005;28:A283.
62. Hitchcock SE, Greer SA, Pour Ansari F, et al. Sleep disordered breathing (SDB) in Parkinsons disease (PD). *Sleep* 2005;28:A286–7.
63. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease: a casecontrol study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;11:1413–8.
64. Whitehead D, Davies A. Circadian Rest- Activity Rhythm Is Altered in Parkinson's Disease Patients with Hallucinations. *Mov Disord* 2008; 23: 1137- 45.
65. Contin M, Provini F, Martinelli P, et al. Excessive daytime sleepiness and levodopa in Parkinson's disease: polygraphic, placebo-controlled monitoring. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:115–8.
66. Paus S, Seeger G, Brecht HM, et al. Association study of dopamine D2, D3, D4 receptor and serotonin transporter gene polymorphisms with sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:705–7.
67. Rissling I, Geller F, Bandmann O, et al. Dopamine gene receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting sleep attacks. *Mov Disord* 2004;19:1279–84.
68. Barone P, Amboni M, Vitale C, et al. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63(Suppl 3):S35–8.
69. Del Dotto P, Gambaccini G, Caneparo D, et al. Bedtime cabergoline in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness induced by dopamine agonists. *Neurol Sci* 2003;24:170–1.
70. Hauser RA, Wahba MN, Zesiewicz TA, et al. 136 Irazo Modafinil treatment of pramipexole-associated somnolence. *Mov Disord* 2000;15:1269–71.

71. Högl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002;25:905–9.
72. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:287–93.
73. Nieves AV, Lang AE. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:111–4.
74. Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:85-95
75. Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(suppl 17):S374-8
76. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18 (Suppl 6):S63-71.
77. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.
78. Sinfronani E, Pacchetti C, Zangaglia R, et al. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: A two year follow up. *Mov Disord* 2008; 23: 1441-45.
79. Marion MH, Qurashi M, Marshall G, Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor for dementia in idiopathic Parkinson's disease?. *J Neurol* 2008; 255:192-6.
80. Vendette M, Gagnon JF, Decary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843-9.
81. Massicote-Marquez J, Decary A, Gagnon JG, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2008; 70: 1250-7.
82. Terzaghi M, Sinfronani Em Zuchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behavior disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med* 2008; 9:341-2.
83. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
84. P. Martínez-Martín a, E. Cubo-Delgado a,b, M. Aguilar-Barberà c, A. Bergareche d, S. Escalante c, A. Rojo c, J. Campdelacreu c, B. Frades-Payo a, S. Arroyoa, por el Grupo

- ELEP. A Pilot study on a specific measure for sleep disorders in Parkinson's Disease: SCOPA-Sleep, *Rev Neurol* 2006; 43: 577-83
85. Martínez-Martín P, Visser M, Rodríguez-Blázquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, et al. SCOPA-Sleep and PDSS: Two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23: 681-8.
 86. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003; 26:1049-54.
 87. Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, et al. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness: a narcolepsy-like disorder? *J Neuro* 2005;252:139-45.
 88. Roth T, Rye DB, Borchert LD, et al. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 2003;4:275-80
 89. Gómez-Esteban JC, et al. Sleep Complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2006, 21: 983-988
 90. Ozemekci, S.; Apaydin, H.; Kilic, E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2005,107: 4:306-309

13) APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: _____

RELACION ENTRE ALTERACIONES CONDUCTUALES EN EL SUEÑO REM Y DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: _____

El objetivo del estudio es:

Valorar la relación entre la presencia de desórdenes conductuales en el sueño REM y deterioro cognitivo en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: _____

Contestar una serie de cuestionarios, orientados a la existencia de desordenes conductuales durante el sueño REM, se me realizará una polisomnografía y posteriormente una prueba neuropsicológica para ver la asociación con deterioro cognitivo

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Se requiere una noche de hospitalización

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

En caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio comunicarse: 56063822 Ext 2550 (Dra. Angélica Vélez)

Testigos

SCOPA- Escala de sueño

NOMBRE:

REGISTRO:

Objetivo del cuestionario

Por medio de este cuestionario intentamos saber hasta qué punto ha tenido problemas con el sueño *en el último mes*. Algunas de las preguntas se refieren al sueño *durante la noche*, como –por ejemplo – no ser capaz de dormirse o de permanecer dormido durante la noche. Otro grupo de preguntas se dirigen a conocer los problemas en relación con el sueño *durante el día*, tales como dormirse durante el día con (demasiada) facilidad o tener problemas para permanecer despierto

Por favor, ANTES de contestar las preguntas lea estas INSTRUCCIONES

Marque con una cruz la casilla correspondiente a la respuesta que mejor refleje su situación. Si desea cambiar una respuesta que ya marcó, rellene totalmente la casilla “equivocada” y marque con una cruz la correcta.

Si ha estado tomando pastillas para dormir, entonces la respuesta debe reflejar cómo ha dormido mientras estuvo tomando esas pastillas.

SEÑALE CON UNA CRUZ LA RESPUESTA ELEGIDA

SN: Problemas con el sueño nocturno

A. Durante el mes pasado, ...

	No	Un poco	Bastante	Mucho
1. ha tenido problemas para dormirse tras echarse a dormir por la noche?				
2. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado a menudo</i> ?				
3. hasta qué punto cree que ha estado despierto <i>demasiado tiempo</i> mientras permanecía acostado durante la noche?				
4. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado temprano</i> por la mañana?				
5. hasta qué punto cree que ha dormido <i>demasiado poco</i> durante la noche?				

En conjunto, ¿cómo ha dormido usted por la noche durante el mes pasado?

Muy bien	
Bien	
Bastante bien	
Ni muy bien ni muy mal	
Bastante mal	
Mal	
Muy mal	

SD: Somnolencia diurna

B. Durante el mes pasado, ...

	Nunca	A veces	De manera normal	Frecuente-mente
1. ¿con qué frecuencia se ha dormido inesperadamente durante el día?				
2. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba sentado tranquilamente?				
3. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba viendo la televisión o leyendo?				
4. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba hablando con alguien?				
5. ¿ha tenido problemas para permanecer despierto durante el día?				
6. ¿ha apreciado como un problema el dormirse durante el día?				