

INSOMNIO Y OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO

MONOGRAFÍA
**NEUROLOGÍA
CLÍNICA**
Jesús Porta-Etessam

Con el Aval Científico
de la Sociedad Española
de Neurología





INSOMNIO Y OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO

MONOGRAFÍA
**NEUROLOGÍA
CLÍNICA**
Jesús Porta-Etessam

Con el Aval Científico
de la Sociedad Española
de Neurología





Insomnio y otros trastornos del sueño

© Copyright 2019.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito del titular del copyright. La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los capítulos que aparezcan en esta publicación.

Depósito Legal:M-1889-2019 ISBN: 978-84-09-07981-0

©  INSPIRA NETWORK Tel. +34 607 82 53 44 / Fax. +91 547 05 70 C/ Irún, 21. 28008 Madrid.

Índice de autores

EDITOR



JESÚS PORTA-ETESSAM

Jefe de Sección de Neurología en el Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Miembro del Instituto de Neurociencias. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid. Director General de la Fundación del Cerebro.

AUTORES



EDUARDO DELGADO PARADA

Médico Especialista en Psiquiatría y Geriátrica. Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal. Madrid.



JAVIER GÓMEZ PAVÓN

Jefe del Servicio de Geriátrica. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. Coordinador académico de Medicina de la Universidad Alfonso X el Sabio. Director del Observatorio de la Salud del Mayor del Ayuntamiento de Villanueva de la Cañada. Madrid.



CARLOS JAVIER MADRID NAVARRO

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada.



JUAN ANTONIO MADRID PÉREZ

Laboratorio de Cronobiología. IMIB-Arrixaca. Instituto de Envejecimiento. Universidad de Murcia. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Murcia.



JOSÉ MANUEL MONTES RODRÍGUEZ

Jefe de Sección de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad de Alcalá. Miembro IRYCIS y CIBERSAM.



JUAN ANTONIO PAREJA GRANDE

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.



HERNANDO PÉREZ DÍAZ

Coordinador de la Unidad Multidisciplinar de Trastornos de la Vigilia y el Sueño. Centro de Neurología Avanzada Sevilla-Málaga.



JUAN JOSÉ POZA ALDEA

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián



BEATRIZ RODRÍGUEZ MORILLA

Laboratorio de Cronobiología. IMIB-Arrixaca. Instituto de Envejecimiento. Universidad de Murcia. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Murcia

Sumario

- 1** *Introducción* 7
DR. JESÚS PORTA-ETESSAM
- 2** *Ritmo sueño-vigilia. Cronofisiología* 11
DR. JUAN ANTONIO MADRID PÉREZ, DRA. BEATRIZ RODRÍGUEZ MORILLA, DR. CARLOS JAVIER MADRID NAVARRO
- 3** *Aproximación diagnóstica a los tratamientos del sueño. Diagnóstico y tratamiento de hipersomnias y parasomnias* 31
DR. JUAN ANTONIO PAREJA GRANDE
- 4** *Diagnóstico del insomnio para neurólogos* 49
DR. HERNANDO PÉREZ DÍAZ
- 5** *Tratamiento del insomnio* 65
DR. JUAN JOSÉ POZA ALDEA
- 6** *Alteraciones del sueño en enfermedades neurodegenerativas* 79
PROF. JAVIER GÓMEZ PAVÓN
- 7** *Alteraciones del ánimo en enfermedades neurodegenerativas* 99
DR. JOSÉ MANUEL MONTES RODRÍGUEZ, DR. EDUARDO DELGADO PARADA



1

Introducción

DR. JESÚS PORTA-ETESSAM

Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.
Madrid

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño son una de las alteraciones más prevalentes, constituyendo un motivo de consulta habitual en medicina. Desde una aproximación práctica, el insomnio puede considerarse una enfermedad o un síntoma de otra patología y, en ocasiones, como un factor del riesgo para padecer otras enfermedades. Todo médico debe estar entrenado en el diagnóstico y tratamiento de estos cuadros, dado que en todos los ámbitos de la medicina nos encontraremos con personas que padecen problemas relacionados con el sueño. Por este motivo nos ha parecido fundamental analizar con detalle estas alteraciones en este número de Neurología Clínica.

A la hora de entender un proceso tan complejo como el sueño debemos conocer realmente su fisiología para poder identificar qué procesos la pueden alterar y en qué momento debemos plantearnos una patología concreta. Sin conocer el funcionamiento habitual es muy difícil entender la deriva patológica. Para ello, contamos con el Dr. Juan Antonio Madrid, conocido experto en sueño, y los Dres. Beatriz Rodríguez y Carlos Javier Madrid, que nos detallan cómo son los ciclos del sueño y los aspectos fundamentales de la fisiología del mismo.

Las parasomnias, aunque menos frecuentes que otras alteraciones del sueño, son un conjunto de enfermedades complejas que requieren un diagnóstico adecuado para tener una correcta aproximación terapéutica. Este punto es fundamental porque detrás de síntomas similares podemos tener cuadros tan dispares como crisis frontales, trastornos de conducta de sueño REM, alteraciones cognitivas o sonambulismo, entre otros. Además de las parasomnias, por su prevalencia e importancia por las limitaciones en el día a día del paciente, las hipersomnias ocupan un lugar fundamental como síntomas de consulta. Para hablar de estos cuadros tan complejos contamos con el Dr. Juan Antonio Pareja.

Dentro de los trastornos del sueño, el insomnio tiene una importancia primordial por su frecuencia y por el papel que tiene a la hora de modular otros procesos, como la depresión, el

dolor neuropático o las cefaleas, donde la relación es bidireccional. Cuando nos enfrentamos a un paciente que nos indica que «duerme poco», debemos valorar si realmente padece un trastorno y qué clase de patología sufre, paso fundamental para establecer un tratamiento individualizado. Para ello contamos con el Dr. Hernando Pérez, que nos establece la manera de llegar al diagnóstico.

Sin duda, una de las asignaturas pendientes en nuestro medio es el tratamiento del insomnio, con frecuencia tratado con fármacos que presentan tolerancia y crean adicción. Establecer un plan terapéutico personalizado nos acercará mucho más a los resultados que esperamos. Para ello, no solo debemos pensar en el tratamiento farmacológico, sino mirar más allá y pensar en la persona e individualizar esta aproximación. Para este tema fundamental contamos con el Dr. Juan José Poza.

Con los grandes avances en la medicina y en la prevención en salud, hemos conseguido esperanzas de vida que sitúan a nuestro país en el número uno del mundo, por delante incluso de Japón. Esto conlleva un cambio en el concepto de la medicina, dado que la mayor supervivencia lleva implícita un mayor riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas. En este contexto las alteraciones del sueño no solo son frecuentes, sino que son realmente importantes porque pueden empeorar los síntomas de la enfermedad, facilitar la aparición de comorbilidad, dificultar la convivencia o ser un síntoma guía para el diagnóstico de alguna de ellas. Para hablar de las alteraciones del sueño en las enfermedades neurodegenerativas contamos con la participación del Dr. Javier Gómez.

Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas presentan, además, la dualidad de sufrir con más frecuencias alteraciones del ánimo, que pueden afectar directamente al sueño, alterar los síntomas de la enfermedad o ser la expresión clínica de la misma. El ser capaces de diferenciarlos, reconocerlos y de tratarlos es básico para mejorar la calidad de la vida de los pacientes. Para ello contamos con los Dres. José Manuel Montes y Eduardo Delgado, que nos detallan los cuadros más prevalentes y cómo afrontarlos.

Esperamos que el estudio de los trastornos del sueño sea de vuestro interés y ayude a tratar mejor a las personas que acuden a nuestras consultas.



2

Ritmo sueño-vigilia. Cronofisiología

**DR. JUAN ANTONIO MADRID PÉREZ¹, DRA. BEATRIZ
RODRÍGUEZ MORILLA¹, DR. CARLOS JAVIER MADRID
NAVARRO²**

¹Laboratorio de Cronobiología. IMIB-Arrixaca. Instituto de Envejecimiento. Universidad de Murcia. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Murcia. ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada

Capítulo 2. Ritmo sueño-vigilia. Cronofisiología

OBJETIVOS DOCENTES

- Comprender cuáles son las principales ventajas que aporta el sistema circadiano a la supervivencia de los organismos.
- Determinar cómo tiene lugar la interacción de los procesos circadiano y homeostático a la hora de regular el momento y la duración del sueño.
- Enumerar las principales estructuras que integran el sistema circadiano humano y cuáles son sus funciones.
- Analizar la importancia de las alteraciones de sueño y circadianas como factor predisponente y agravante de numerosas patologías médicas.
- Aprender a identificar las principales alteraciones de sueño de origen circadiano.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque es muy común entre la población la idea de que el sueño es un tiempo perdido o un tiempo muerto durante el cual no sucede nada, dormir es un estado que implica un modo diferente de consciencia y de funcionamiento corporal, en el que pasaremos aproximadamente treinta años del total de nuestra vida. Tal es su importancia que las alteraciones del sueño tienen un impacto negativo sobre nuestra salud y bienestar, siendo el insomnio considerado como una patología grave (DSM V).

Así pues, la falta de sueño o los malos patrones de sueño pueden tener impactos significativos en una variedad de funciones esenciales del día a día, como son la consolidación de la memoria y la regulación metabólica. Las diversas enfermedades crónicas relacionadas con los ritmos alterados de sueño incluyen diabetes, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del sueño.

El sueño, junto con la alimentación y la actividad física, es uno de los pilares de la salud.

La regulación del ritmo sueño-vigilia es el resultado de la interacción de dos procesos: por un lado, dormimos más cuanto más «hambre» de sueño tenemos (componente homeostático); por otro, sabemos que existen unas «ventanas de sueño» o momentos propicios fuera de las cuales nos resulta difícil dormir profundamente (componente circadiano). El componente circadiano está controlado por un reloj interno que genera ritmos de aproximadamente 24 horas, y que responde a los cambios de luz en nuestro entorno. Este sistema ha evolucionado para ayudar a los humanos a adaptarse a los cambios periódicos de nuestro entorno y, por tanto, anticipar los cambios en la iluminación, la temperatura y la disponibilidad de alimento. Sin este reloj circadiano endógeno, el *Homo sapiens* no podría optimizar el gasto de energía y la coordinación de los procesos fisiológicos. Además de permitir anticiparnos a los cambios periódicos del ambiente, el sistema circadiano es el responsable de mantener un orden temporal interno armonizando a lo largo del tiempo el desarrollo de procesos que pueden ser antagónicos como, por ejemplo, lipogénesis-lipólisis o síntesis y degradación de glucógeno en un hepatocito.

El sistema circadiano permite la anticipación a los cambios ambientales periódicos y se encarga de mantener el orden temporal interno de los diferentes procesos fisiológicos.

La interacción entre cronobiología y sueño se pone de manifiesto especialmente al analizar las causas de muchas de las alteraciones de sueño que padecen las sociedades desarrolladas. Hace poco más de un siglo que tras la invención de la luz eléctrica artificial se rompió con un patrón ambiental perfectamente cíclico, como era la alternancia entre el día y la noche con un periodo de 24 horas, produciéndose un alejamiento progresivo entre nuestro modo de vida y los ritmos ambientales. Los horarios de trabajo y de ocio se han desplazado hacia

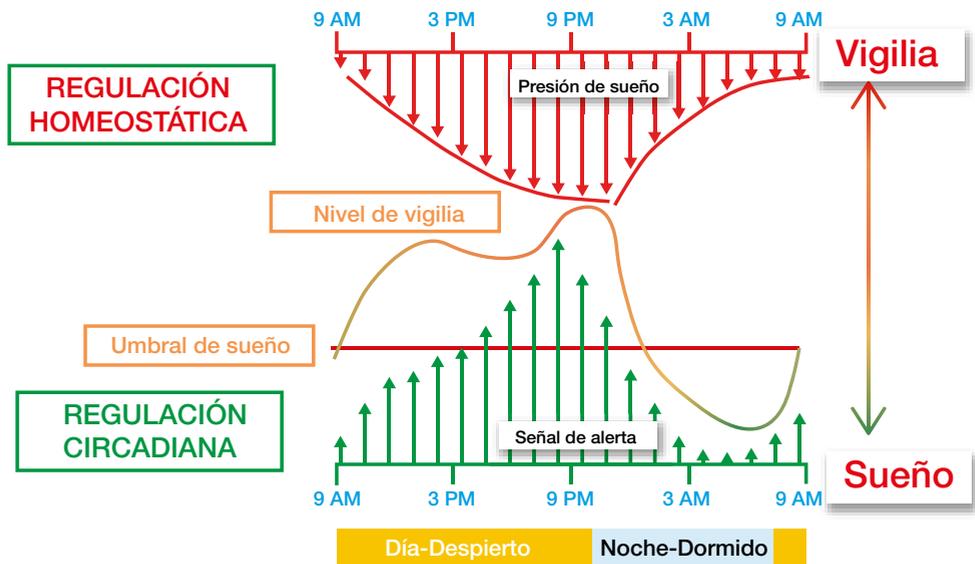
la noche, a la vez que aumenta el sedentarismo. Por tanto, no es de extrañar que una buena parte de la población esté aquejada de trastornos de sueño, cuya base se encuentra en alteraciones cronobiológicas debidas a estilos de vida inadecuados.

2. REGULACIÓN DEL RITMO SUEÑO-VIGILIA

Podemos considerar el ritmo sueño-vigilia como el resultado de la interacción de dos procesos antagónicos^{1,2}. Por un lado, es un hecho fácilmente constatable que, a medida que pasa el tiempo sin dormir desde que nos despertamos, va aumentando la presión de sueño. Si finalmente podemos dormir un periodo de tiempo normal, veremos cómo esa presión de sueño disminuye rápidamente. Este proceso responde a un mecanismo de regulación homeostática del sueño, que asegura el cumplimiento de las horas de sueño necesarias para el correcto funcionamiento de nuestro organismo. Por otro lado, existe un proceso circadiano que, en el caso del ser humano y otras especies diurnas, se encarga de promover un estado de vigilia durante el día con el fin de aprovechar las horas de luz natural para llevar a cabo las actividades básicas para la subsistencia, favoreciendo, en cambio, el sueño durante la noche. Este proceso no depende de la historia previa de sueño, sino que se encuentra bajo el control de un reloj o marcapasos interno que regula la

propensión a dormir de acuerdo con un patrón cíclico. La sincronía entre ambos procesos es fundamental para el mantenimiento de un ritmo adecuado de sueño-vigilia, como podemos observar en la Figura 1.

Figura 1. Regulación del sueño-vigilia mediante la combinación de los procesos homeostático y circadiano: por la mañana, al despertar, la presión homeostática para dormir es mínima; a ello se le suma el proceso circadiano que, tomando como referencia la estimulación lumínica, promueve la vigilia. Con el paso del tiempo en vigilia, la presión homeostática por dormir aumentaría progresivamente, pero el componente circadiano se impone y compensa dicha presión favoreciendo activamente el estado de vigilia hasta alcanzar su máximo en la conocida como «zona de mantenimiento de vigilia» o «zona de sueño prohibido», aproximadamente dos horas antes de la hora habitual de sueño. Tras esta ventana, el reloj circadiano da pie al inicio de la secreción de la melatonina, hormona promotora del sueño, uniendo así su acción a la del componente homeostático que se encuentra cerca de sus valores máximos^{1,2}.



Además de los anteriores, existe un componente ultradiano cuyo ciclo dura aproximadamente 12 horas, que explicaría la propensión a dormir observada típicamente durante el periodo postprandial («tras el almuerzo»).

Por último, actualmente también se considera el proceso conocido como inercia del sueño, que explicaría la somnolencia residual experimentada inmediatamente después de un periodo de sueño, momento en el que la presión homeostática debería ser nula³.

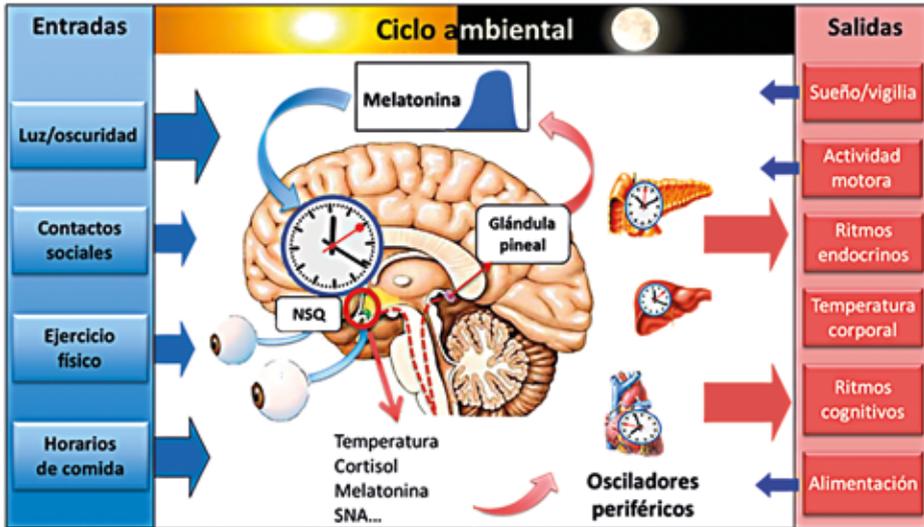
La regulación del ritmo sueño-vigilia es el resultado de la interacción de dos procesos: homeostático y circadiano.

3. SISTEMA CIRCADIANO Y SUEÑO: ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL

El sistema circadiano es el conjunto de estructuras encargadas de generar y sincronizar los ritmos biológicos.

Como acabamos de ver, el ritmo sueño-vigilia depende en gran parte de un proceso endógeno con carácter rítmico. En los seres humanos, el responsable de generar los ritmos circadianos y sincronizarlos al ciclo de luz-oscuridad de 24 horas es el sistema circadiano, que consta de tres componentes (Figura 2).

Figura 2. Organización general del sistema circadiano humano. El núcleo supraquiasmático es el marcapasos principal, que genera la ritmicidad circadiana en otras áreas cerebrales y tejidos periféricos mediante el envío de señales neuronales, hormonales y fisiológicas. Asimismo, la mayoría de los tejidos y órganos periféricos contienen osciladores circadianos, generalmente bajo el control del núcleo supraquiasmático (NSQ). Las señales cíclicas ambientales (*zeitgebers*) sincronizan la actividad del marcapasos central y los osciladores periféricos al ciclo ambiental de luz-oscuridad, y la actividad del marcapasos central y los periféricos genera ritmos fisiológicos y comportamentales con períodos circadianos (modificada de Madrid-Navarro y cols., 2015)⁴.



- a. **Marcapasos circadianos o «relojes biológicos»:** son las estructuras encargadas de generar ritmos endógenos con un ciclo aproximado de 24 horas. Existe un marcapasos principal, formado por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, así como osciladores periféricos situados en todos los tejidos y órganos y capaces de generar ritmos localmente, cuya actuación está coordinada por el NSQ.

b. Entradas: son las vías que comunican las señales o pistas temporales ambientales, conocidas como sincronizadores o *zeitgebers* (del alemán «dador de tiempo») a los marcapasos circadianos, con el fin de sincronizar nuestros ritmos endógenos al ciclo ambiental de 24 horas. La más importante de estas entradas es la vía fótica, que transmite la información lumínica captada por las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina (ipRGC, del inglés *intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells*) hasta el NSQ. La melanopsina, fotopigmento de las ipRGC⁵, muestra su máxima sensibilidad ante longitudes de onda cortas⁶, que son predominantes en la luz natural solar. La excitación de la melanopsina por este tipo de luz se transfiere directamente a través del tracto retinohipotalámico hasta el NSQ del hipotálamo. A continuación, el NSQ dirige la señal al ganglio cervical superior de la médula espinal, que inerva a la glándula pineal. Esta glándula es la responsable de la producción de melatonina, que será segregada principalmente durante la fase de oscuridad, promoviendo las actividades que deben producirse durante la noche, como el sueño⁷.

Los efectos de la luz sobre el sistema circadiano dependen drásticamente de la fase en la que se encuentre el ciclo interno en el momento de recibirla, según lo que se conoce como curvas de respuesta de fase. Así, la luz recibida en la segunda mitad de la noche (es decir, entre el valor mínimo del ritmo de temperatura central, aproximadamente a las 5-6 horas de la madrugada, y las primeras horas de la mañana) adelantaría la fase de sueño, mientras que durante la primera mitad de la noche (entre la puesta de sol y el mínimo de temperatura central) produciría retraso de fase.

c. Salidas: son los ritmos manifiestos y, por tanto, aquellos que son producidos por los relojes biológicos y que podemos registrar en el organismo, como la secreción de melatonina o el ritmo de temperatura corporal. Constituyen la expresión externa de la actividad de los relojes biológicos.

La melatonina y el cortisol son los ritmos endocrinos más estudiados en relación con la regulación del ciclo sueño-vigilia y siguen patrones prácticamente opuestos. Así, la secreción de melatonina, promotora del sueño en el caso de los humanos, es máxima durante la fase de oscuridad e inhibida en presencia de luz, mostrando su mínimo por la mañana. Por el contrario, el cortisol muestra sus concentraciones mínimas entre 3-5 horas tras el inicio del sueño y su máximo por la mañana temprano, lo que facilita los procesos fisiológicos asociados al despertar⁸.

Respecto a las salidas fisiológicas, nos centraremos en el ritmo de temperatura corporal por ser uno de los marcadores más robustos del sistema circadiano⁹. Por un lado, la temperatura corporal central, que expresa la alternancia entre la producción y disipación de calor derivada de los cambios metabólicos correspondientes a la vigilia y al sueño, respectivamente, muestra los valores más bajos durante la noche. Aproximadamente alrededor de las 21 h, en

La estimulación lumínica se transfiere directamente de la retina, a través del tracto retinohipotalámico, hasta el NSQ, para regular la secreción de melatonina a partir del ritmo de luz-oscuridad.

estrecha relación con el inicio en la secreción de melatonina (DLMO, del inglés *dim light melatonin onset*), la temperatura central comienza a descender hasta alcanzar su mínimo entre las 5-6 h para, posteriormente, ascender progresivamente, asociándose esta elevación al proceso

El ritmo de temperatura periférica muestra sus mayores valores durante el sueño, en correlación con el ritmo de secreción de melatonina.

de despertar. Por otro lado, el ritmo de temperatura distal o periférica es prácticamente inverso al de temperatura central, mostrando una elevación nocturna que refleja la disipación de calor a través de las extremidades, necesaria para permitir la disminución de temperatura central ligada al sueño¹⁰. Así pues, las oscilaciones en la temperatura distal preceden ligeramente a la central, ascendiendo en anticipación al inicio del sueño, alcanzando sus valores máximos durante el mismo y cayendo por la mañana previamente al despertar¹¹.

El sistema circadiano consta de marcapasos central y periféricos, vías de entrada de las señales ambientales y vías de salida que constituyen nuestros ritmos manifiestos.

Adicionalmente, algunas salidas pueden proporcionar una retroalimentación al sistema actuando a su vez como entradas, colaborando así a la sincronización circadiana. De todas ellas el ritmo sueño-vigilia es el que más puede influir a modo de *feedback* sobre el encarrilamiento del sistema circadiano, ya que los horarios de sueño, que pueden ser modificados por la voluntad del sujeto, modulan la exposición a otros *zeitgebers* como la luz, comidas y demás actividades, alterando con ello su función sincronizadora.

4. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DEL RITMO SUEÑO-VIGILIA

El estado del sistema circadiano se mide indirectamente a través de sus salidas hormonales, fisiológicas o comportamentales, las cuales muestran ritmos observables que expresan las oscilaciones del sistema. Son los denominados ritmos marcadores.

La melatonina es considerada uno de los marcadores circadianos más fiables, sin embargo, presenta la desventaja de que su medición debe realizarse en sangre o en saliva. Por su parte, la medición del ritmo de actividad-reposo puede llevarse a cabo mediante el empleo de actígrafos, resultando sencilla y poco invasiva. Su validez para estimar tanto la cantidad como la calidad del sueño ha sido probada mediante comparación con polisomnografía^{12,13}, y la American Academy of Sleep Medicine (AASM) la ha aceptado como técnica clínica válida en la evaluación de los trastornos de sueño de origen circadiano¹⁴. Sin embargo, la actigrafía no permite distinguir entre los periodos de retirada de sensores o de reposo, o los periodos de reposo inmóvil que, a menudo, se suelen confundir con el sueño¹⁵.

Un modo de aumentar la precisión de las técnicas ambulatorias es incluir marcadores circadianos adicionales, siendo la temperatura corporal uno de los más potentes. En este sentido, el registro de la temperatura distal se impone sobre la central debido a su mayor comodidad y economía y a su menor invasividad¹¹, observándose una elevada correlación entre el inicio

nocturno en su ascenso, el comienzo en la secreción de melatonina nocturna (DLMO)¹⁶ y el aumento de la probabilidad de sueño detectada mediante PSG¹⁷.

5. CRONODISRUCCIÓN

Cuando el funcionamiento del sistema circadiano se altera de forma significativa, tiene lugar lo que conocemos como cronodisrupción, que puede manifestarse como una reducción anómala en la amplitud de los ritmos, la desincronización entre los ritmos internos y el ciclo ambiental día-noche, o bien entre diferentes ritmos internos que deben estar sincronizados entre sí, pudiendo llegar en casos extremos a una pérdida total del ritmo.

Esta alteración puede causar, favorecer, mantener o empeorar numerosas patologías, relacionadas o no con el sueño, como la obesidad, diabetes, hipertensión, envejecimiento prematuro, deterioro del sistema inmune e incluso algunos tipos de cáncer¹⁸.

Una de las causas principales de cronodisrupción en las sociedades modernas es la alteración en el ciclo ambiental de luz-oscuridad, favorecido por la invención de la luz artificial y, en mayor medida, por la introducción de la luz de tipo LED blanca, la cual muestra un elevado contenido en azul y está presente tanto en la iluminación de interiores como en las pantallas de todo tipo de dispositivos electrónicos. Debido a la especial sensibilidad de la melanopsina a dicho espectro, este tipo de luz altera especialmente el ritmo de producción de melatonina, con consecuencias sobre el sueño nocturno como el retraso en el inicio del mismo o la alteración de su estructura¹⁹. Otros efectos de la supresión de melatonina se relacionan con sus funciones antioxidantes, inmunoreguladoras y oncostáticas²⁰⁻²².

Finalmente, la privación de sueño y/o la alteración del momento en el que este tiene lugar puede considerarse tanto consecuencia directa, debido a la alteración de su ritmo natural, como causa (o agravante) de cronodisrupción, al modular la exposición al resto de *zeitgebers*. En relación con lo primero, se reconocen diversas patologías de sueño cuyo origen se encuentra en una alteración del sistema circadiano, como se aborda en el siguiente apartado.

6. TRASTORNOS CIRCADIANOS DE SUEÑO

La Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño reconoce diferentes tipos de desórdenes circadianos de sueño cuya característica principal es un «patrón recurrente o mantenido de alteración del sueño, debido a alteraciones del marcapasos circadiano endógeno o a una desincronización entre el ritmo circadiano endógeno y los factores exógenos que afectan el horario o duración del sueño», que además «deben provocar en el paciente malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes en sus actividades diarias». Las alteraciones de carácter circadiano englobarían el trastorno de retraso de fase, el tras-

El sistema circadiano se puede monitorizar a partir de sus ritmos manifiestos o marcadores, como los hormonales, ritmos de actividad y de temperatura.

La cronodisrupción se asocia con diversas patologías médicas como la obesidad, la diabetes o la mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, ente otros.

torno de avance de fase, el ritmo sueño-vigilia irregular, el ritmo en curso libre (*free running*) o síndrome hipernictameral, el trastorno por viajes transmeridianos o *jet lag*, el producido por trabajo a turnos y la alteración circadiana secundaria a condiciones médicas o abuso de sustancias.

6.1. Trastorno de retraso de fase (*delayed sleep phase disorder [DSPD]*)

Se caracteriza por un horario endógeno de inicio y final de sueño, al menos dos horas más tarde del horario estándar o socialmente aceptable, sin que existan otras alteraciones significativas en la arquitectura o duración del sueño. En consecuencia, cuando el sujeto intenta acostarse antes de su horario de sueño natural, se produce un insomnio de conciliación que, a la larga, puede acabar derivando en un insomnio psicofisiológico. La imposición de levantarse dentro de un horario estándar genera grandes dificultades para despertar y, cuando se cumple con dicho horario normativo, un déficit de sueño secundario a sus dificultades de conciliación, lo que conlleva alteraciones en el rendimiento escolar o laboral por excesiva somnolencia diurna y trastornos afectivos. Su prevalencia es del 7-16 % de la población general, con mayor incidencia en varones²³.

La causa de este trastorno es un retraso del marcapasos circadiano con respecto al tiempo externo, habiéndose descrito factores de riesgo como los genéticos, un periodo circadiano intrínseco más largo de lo normal y una mala higiene de sueño, generalmente por excesiva exposición a la luz o el uso de dispositivos electrónicos con emisión de luz azul durante la noche junto con escasa o nula exposición a la luz por la mañana. Los efectos perjudiciales de la luz se ven agravados por el sedentarismo y por la excesiva actividad física antes de dormir. Además, existe un componente ontogénico por el que la prevalencia aumenta en adolescentes y jóvenes.

En el trastorno de retraso de fase de sueño, el sistema circadiano está retrasado con respecto a los sincronizadores ambientales naturales, si bien la arquitectura del sueño no tiene porque verse afectada.

Con frecuencia, debido a la necesidad de cumplir con las obligaciones sociales, los pacientes con DSPD se ven privados de sueño durante los días laborables y, por el contrario, se levantan mucho más tarde los días libres. Cuando la diferencia entre el centro de sueño en días de trabajo y el centro de sueño

de los días libres es igual o superior a 2 horas, estos pacientes padecen de *jet lag* social, que se asocia a obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y trastornos afectivos, entre otros. Por tanto, es una alteración cronobiológica a la cual ha de prestarse la suficiente atención.

6.2. Trastorno de avance de fase (*advanced sleep phase disorder [ASPD]*)

Se caracteriza por horarios de inicio y final de sueño adelantados varias horas con respecto a lo convencional o socialmente aceptado, sin que existan otras alteraciones en la arquitectura o duración del sueño. Es más raro que el DSPD, ya que solo afecta a un 1 % de los adultos²⁴, aunque podría estar infradiagnosticado debido a que entra menos en conflicto con

los horarios sociales estándares. Su incidencia es similar en ambos sexos y mayor en ancianos. En este caso, existe un adelanto del marcapasos endógeno circadiano respecto al ciclo ambiental de 24 horas.

6.3. Ritmo diferente a 24 horas, ritmo en curso libre (*free-running*), o síndrome hipernictameral

La característica principal de este trastorno es una duración del periodo del ritmo de sueño diferente (usualmente mayor) a 24 horas, lo que produce un desacople progresivo del momento del sueño respecto a la noche ambiental. Cada cierto tiempo, la persona duerme bien en horario de noche, sin embargo, progresivamente va teniendo dificultades para dormir en horario estándar y muestra somnolencia durante el día. Este insomnio recurrente se repite cada tres o cuatro semanas, dependiendo del periodo endógeno de su marcapasos circadiano.

La causa de esta alteración se debe a un aislamiento extremo respecto a los *zeitgebers*, principalmente la luz, que permite al sistema circadiano seguir su propio ritmo libre, cuyo periodo endógeno suele ser, de forma natural, más largo que el del ciclo ambiental de 24 horas. Sobre todo lo sufren personas con ceguera total, o adolescentes y jóvenes fisiológicamente sanos, pero con tendencia al aislamiento social y ambiental por el que no se exponen a los *zeitgebers* apropiados.

Cuando los sincronizadores ambientales no se encuentran presentes, el marcapasos circadiano muestra su ritmo endógeno y produce un retraso diario acumulativo en el ritmo de sueño.

6.4. Ritmo sueño-vigilia irregular

En este trastorno se observan horarios de sueño irregulares, sin un claro patrón circadiano. En lugar de mostrar un episodio de sueño consolidado y estable cada noche, el paciente muestra cortos sueños en cualquier momento del día o de la noche. Frecuentemente se asocia a envejecimiento patológico (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.), aunque también puede llegar a observarse en personas jóvenes y sin patología neurológica cuya higiene de sueño esté gravemente alterada.

6.5. Jet lag o trastorno por viajes transmeridianos

Consiste en un desacople transitorio entre el ritmo circadiano endógeno y el ritmo ambiental como consecuencia de viajes transmeridianos de, al menos, dos horas de diferencia horaria. Sus síntomas abarcan un abanico muy amplio, desde insomnio o somnolencia diurna a síntomas cognitivos, gastrointestinales y malestar general, que por lo general se resuelven espontáneamente tras una semana con el nuevo horario. Estos síntomas se deben en parte a la diferente velocidad de resincronización requerida por las distintas variables biológicas.

El desajuste será más grave cuanto mayor sea la diferencia horaria, así como en los viajes en sentido oeste-este con respecto al sentido este-oeste. En el primer caso, el ajuste se produce mediante un avance horario, que es más difícil de asumir por el sistema circadiano cuyo periodo endógeno suele ser mayor de 24 horas.

6.6. Trastorno asociado al trabajo a turnos

Esta alteración se produce cuando el horario de trabajo tiene lugar durante el periodo correspondiente a la fase natural de sueño, provocando en el sujeto somnolencia excesiva durante dichas horas e insomnio al intentar dormir durante su fase natural de vigilia. En teoría, los mayores problemas se experimentan en los casos de turnos rotatorios, cuya variabilidad impide al sujeto a adaptarse a un turno específico de forma estable, provocando una suerte de *jet lag* recurrente con alteración persistente en la exposición a *zeitgebers*, sobre todo luz ambiental, ingesta de comidas y actividad física. Por su parte, en los turnos fijos de noche, las obligaciones sociales diurnas, con la inevitable exposición a la luz durante el día, impiden que el sujeto consiga mantener de forma estable un ritmo invertido.

6.7. Trastornos circadianos debidos a condiciones médicas

Bajo este epígrafe se engloban los trastornos circadianos asociados a procesos mórbidos o traumáticos. Algunos posibles mecanismos implicados en su desarrollo serían el deterioro físico o funcional de estructuras relacionadas con los ritmos circadianos, la incorrecta exposición a *zeitgebers* derivada del abandono de las rutinas habituales en el caso de las demencias, o bien la alteración del sistema nervioso autónomo que, al afectar a la inervación simpática de los vasos sanguíneos de la piel, alteran el ritmo de temperatura periférica, y con él el de temperatura central, afectando el sueño²⁵.

7. TRATAMIENTO DE LOS DESÓRDENES CIRCADIANOS DEL SUEÑO: LUZ, MELATONINA Y HÁBITOS CIRCADIANOS SALUDABLES

La mayoría de las alteraciones descritas responden bien al tratamiento combinado mediante pautas de hábitos, exposición a la luz, ejercicio físico y, en algunos casos, melatonina²⁶:

La luz antes de dormir retrasa los horarios de sueño, mientras que la que se recibe al despertar los adelanta.

7.1. Trastorno de retraso de fase (DSPD)²⁶

El tratamiento va enfocado a adelantar la fase de sueño hasta la hora deseada o impuesta, para lo que se pueden aplicar las siguientes medidas:

— **Cronoterapia:** consiste en desplazar progresivamente el reloj interno, bien adelantando gradualmente la hora de despertar (en casos leves), lo que conlleva un aumento de la pre-

sión homeostática de sueño a horas cada vez más tempranas de la noche o, en casos más graves, retrasando gradualmente la hora de acostarse hasta «dar la vuelta al reloj» y alcanzar la hora de inicio de sueño deseada, que deberá ser mantenida de forma estricta a partir de ese momento y acompañada de la aplicación de *zeitgebers* potentes.

- **Fototerapia:** exposición a luz brillante, bien natural o bien artificial intensa, entre 30-120 minutos en torno a la hora deseada de despertar, siempre que esta tenga lugar tras la hora central de su periodo de sueño endógeno (horario de sueño elegido libremente por el paciente). Si el retraso de fase es tan grave que la hora deseada de despertar se sitúa durante la primera mitad del periodo de sueño endógeno actual, es preciso desplazar la fase de sueño mediante cronoterapia, como se describe en el apartado anterior antes de aplicar la fototerapia, ya que la exposición a luz durante la primera mitad del periodo natural de sueño produciría un retraso de fase mayor. Asimismo, durante las horas previas al sueño se debe evitar la exposición a luz intensa y/o de espectro blanco-azulado, predominante en las pantallas de dispositivos electrónicos y las bombillas categorizadas como de «luz fría» o «luz día», utilizando en su lugar luces cálidas y de baja intensidad en dichas horas.
- **Pautas de hábitos de vida:** evitar el uso de dispositivos electrónicos y el ejercicio físico intenso por la noche, evitar siestas prolongadas o tardías, cenar ligero y al menos tres horas antes de la hora de inicio de sueño deseada y establecer rutinas relajantes previas al sueño. Adicionalmente, una ducha caliente o baño de pies puede aumentar la predisposición al sueño al elevar la temperatura distal.
- **Melatonina:** el momento de administración durante la fase de tratamiento se recomienda dos horas antes de la hora de inicio de sueño deseada y/o al menos seis horas antes de la hora central del periodo de sueño endógeno actual. La dosis recomendada es de 2 mg.

La administración de melatonina antes de dormir adelanta el sueño, mientras que al final de la noche produce un retraso en el despertar.

7.2. Trastorno de avance de fase (ASPD)²⁶

El objetivo en este caso es retrasar la fase de sueño, siendo las pautas de exposición a luz las más efectivas. A este respecto, se recomienda evitar en la medida de lo posible la exposición a luz brillante a primera hora de la mañana, utilizando persianas en interiores o gafas de sol en exteriores si es necesario. En cambio, aumentar la exposición a luz durante la tarde, en general, y recibir a ser posible luz brillante entre 30-120 minutos a última hora de la tarde. Por su parte, las pautas de hábitos se centrarán principalmente en aumentar la actividad física por la tarde y retrasar progresivamente la hora de inicio de sueño, lo que además aumentaría la presión homeostática del sueño. La melatonina en este caso se administraría por la mañana tras el despertar, si bien no es un tratamiento de primera opción para retrasar la fase de sueño en trastornos de avance de fase, siendo más recomendables para ello las pautas previamente descritas.

7.3. Ritmo diferente a 24 horas, síndrome hipernictameral o ritmo en curso libre (free running)²⁶

Cuando este trastorno se debe a un aislamiento social y ambiental sin alteración fisiológica, la intervención consistiría en reintroducir todos los *zeitgebers* de forma potente y mantenerlos estrictamente. Para comenzar esta intervención, tal como se describía al hablar de la cronoterapia, se tomaría como punto de partida el momento en que el inicio de sueño endógeno coincida con la hora de inicio de sueño deseada, introduciendo desde aquí las mismas pautas establecidas para el retraso de fase.

7.4. Ritmo sueño-vigilia irregular

En este caso, la ausencia de un patrón circadiano manifiesto puede dificultar o impedir la detección de un horario de sueño endógeno concreto, por lo que se puede comenzar la terapia imponiendo una hora de despertar estricta y reprimiendo el sueño durante el día. Ambas medidas aumentarían la presión homeostática por dormir llegada la noche, e incluso en casos muy graves podría proponerse una privación de sueño total durante al menos 24 horas, más las necesarias hasta alcanzar la hora de inicio de sueño deseada.

A partir de este momento y tras el despertar a la hora establecida, se deben aplicar todos los *zeitgebers* de forma consistente, con especial hincapié en la exposición a luz brillante tras el despertar, la evitación de luz azul durante las horas previas al sueño y de cualquier tipo de luz durante la noche, y la potenciación del contraste día-noche mediante el mantenimiento de niveles elevados de actividad física y luz ambiental durante el día, los cuales deberán reducirse progresivamente al acercarse la noche. Todo ello puede acompañarse de la administración de melatonina entre 30-60 minutos antes de la hora deseada de inicio de sueño.

7.5. Jet lag o trastorno por viajes transmeridianos

Dado que este trastorno se manifiesta como un retraso o adelanto de la fase endógena respecto al ciclo ambiental del lugar de destino, en función del sentido del vuelo, la terapia será similar a la descrita para los trastornos de retraso de fase (en vuelos de este a oeste) o adelanto de fase (en vuelos de oeste a este), con algunas matizaciones: en el primer supuesto, los sujetos deberán evitar la luz entre las 5:00-11:00 (hora del lugar de origen) y exponerse a ella entre las 21:00-3:00. En el segundo caso, se procederá de forma contraria, exponiéndose a luz entre las 5:00-11:00 y evitándola entre las 21:00-3:00. Asimismo, se puede administrar un suplemento de melatonina entre 30-60 minutos antes de la hora deseada de inicio de sueño del lugar de destino (se puede comenzar desde dos días antes del vuelo) y cafeína durante el periodo de vigilia.

7.6. Trastorno asociado al trabajo a turnos

La intervención debería focalizarse en mantener un ritmo lo más regular posible en sus actividades sociales, horarios de sueño, comidas y actividad física, que no entre en conflicto

con el horario de trabajo. En los turnos de noche fijos la opción más factible es favorecer un retraso de fase estable, para lo cual se recomienda evitar la luz por la mañana (usar gafas de sol en los desplazamientos desde el trabajo y cerrar las entradas de luz a la casa en dichas horas) y concentrar las actividades físicas y sociales durante la tarde.

En los turnos rotatorios resulta imposible establecer un ritmo fijo que no entre en conflicto con alguno de los turnos laborales, por lo que se intentará adoptar un ritmo que se adapte lo máximo posible al tipo de turno predominante, generalmente los turnos de día, que incluyen mañanas, tardes y días libres, frente a los turnos de noche. En este caso, la mejor opción es mantener un ritmo diurno estable, aplicando todos los *zeitgebers* en consecuencia y considerando los turnos de noche como excepción (en el caso de tomar un complemento de melatonina, habría que hacerlo siempre a la misma hora, 30-60 minutos antes de horario habitual de dormir, y no tomarla los días de turno de noche).

CASO CLÍNICO

Varón de 30 años que acude a consulta por dificultades para conciliar el sueño «de toda la vida», estimando su latencia de inicio de sueño hasta valores de 2-3 horas. Su hora habitual de ir a la cama son las 00:00 h, aunque normalmente sin sueño, y se levanta a las 7:30 h para ir al trabajo. Refiere dificultades para despertar, aunque no somnolencia ni repercusiones diurnas. Los fines de semana se acuesta a las 2:00-3:00 h de la madrugada y se levanta a las 11:00-13:00 h sin despertador. Una vez conciliado el sueño, experimenta despertares nocturnos solo de forma esporádica, generalmente para ir al baño.

No experimenta, al menos conscientemente, otros síntomas como piernas inquietas, pesadillas o sueños angustiosos, parasomnias, ronquidos o apneas. Tampoco presenta síntomas de ansiedad ni antecedentes relevantes como hipertiroidismo o hipotiroidismo.

Trabajo de tipo sedentario (oficina) de 9:00 a 19:00 h. Actualmente su nivel de sedentarismo es mayor que el habitual debido a una lesión en la pierna.

Otros datos: toma dos cafés al día, el último justo después de comer, y sus horarios de comidas, especialmente el de cena, son algo tardíos (cena a las 22:00 h tanto en días libres como laborables).

Discusión

Se registraron sus ritmos de temperatura distal, actividad motora, posición corporal y exposición a la luz ambiental durante una semana, y se estimó el sueño a partir de los tres primeros. La

onda media circadiana de su banda de probabilidad de sueño se sitúa aproximadamente de 00 h a 12 h (Figura 3). La pendiente inicial de dicha curva refleja irregularidad en la hora de inicio de sueño (entre 00:00 y 04:00 h). Al final de la misma aparece una primera caída brusca sobre las 7:00 h que representa la hora de despertar en días laborables, seguida de una probabilidad de sueño cercana a 0,5 hasta casi las 12 h que representa la continuación del sueño en días libres hasta dicha hora. Solo de 4:00 a 7:00 h se registró sueño todos los días (probabilidad = 1), lo cual además de ser un tiempo escaso, refleja una elevada irregularidad de hábitos. La comparación con el ritmo estándar representado por la línea gris muestra un retraso en la fase de sueño del sujeto.

La representación diaria conjunta de todas las variables (Figura 4), donde el sueño estimado aparece sombreado en color malva, muestra: a) elevada latencia entre el apagado de luz y el inicio del sueño en días laborables; b) bajo tiempo de sueño (4-6 horas) en días laborables debido al retraso en su hora inicio unido a la hora temprana de despertar; c) un marcado retraso del despertar en días libres respecto al resto, aumentando el tiempo de sueño y reflejando *jet lag* social; d) calidad de sueño relativamente aceptable una vez conciliado.

Todo lo anterior sugiere un trastorno de retraso de fase acompañada de *jet lag* social que se manifiesta por un retraso marcado del sueño durante los días en los que no trabaja.

Figura 3. Probabilidad de sueño de un sujeto monitorizado durante una semana completa. El valor 1 indica que el sujeto durmió a esa hora durante todos los días de la semana. La línea punteada indica una probabilidad de sueño de un sujeto sano sin problemas circadianos.

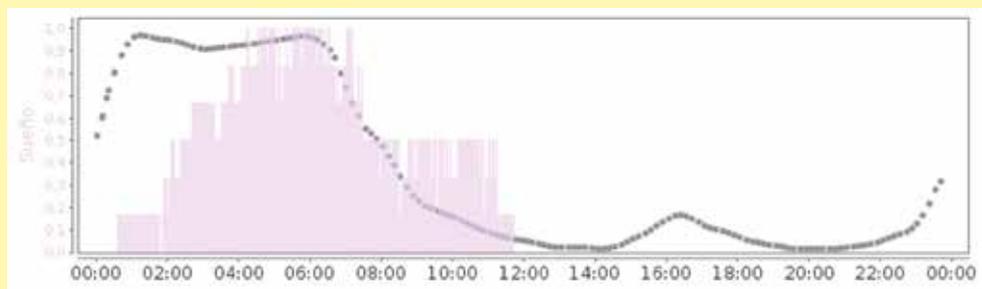
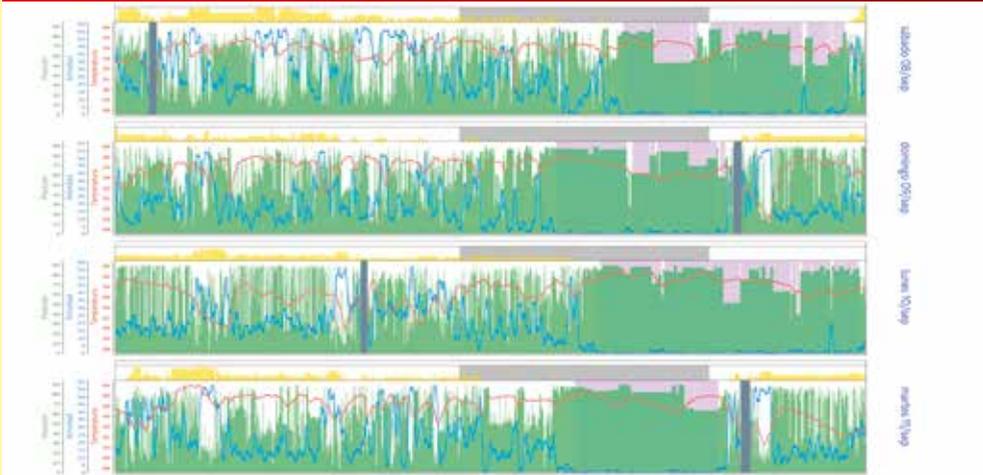


Figura 4. Registro diario de los ritmos de temperatura (línea roja); actividad (tiempo en movimiento, línea azul; posición de la muñeca, barras verdes); exposición a luz (barras amarillas en recuadro superior) y sueño (barras violetas). Las barras de color gris indican los periodos de retirada del sensor. La banda gris en la zona superior de cada gráfica indica un periodo estándar de reposo entre las 23 y las 07 h. Nota: el martes 11 de septiembre el paciente tuvo un día libre.



Las pautas principales de tratamiento corrector del retraso de fase deben incluir:

- Retirada de dispositivos electrónicos a partir de las 22:30 h, cenar antes de las 20:00 h e ir a dormir hacia las 23:30 h. Todo ello contribuirá a reducir el retraso de fase que padece.
- Realizar todo, aparte del desplazamiento al trabajo, caminando o en bicicleta, de modo que aumente la actividad física en exteriores a primera hora de la mañana. Esto debe favorecer el adelanto de fase de su reloj circadiano.

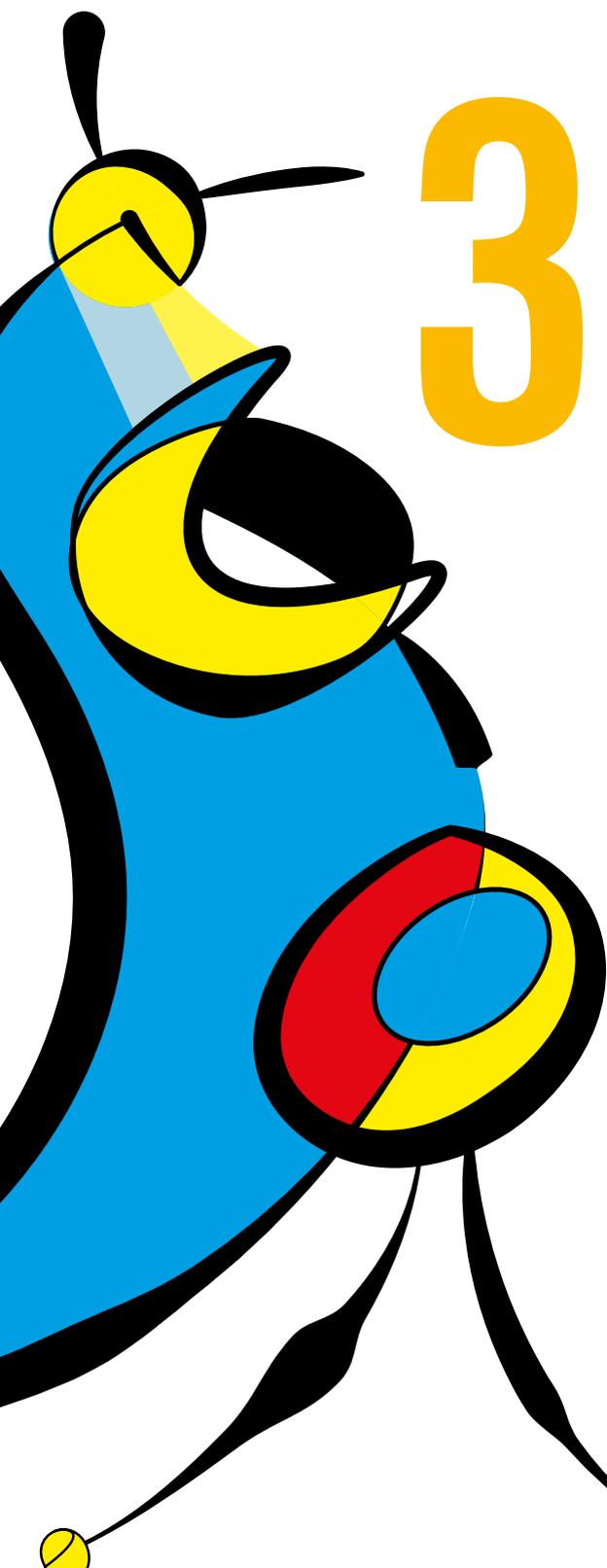
BIBLIOGRAFÍA

1. Bobérlý AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology* 1982;1(3):195-204.
2. Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984;246(2 Pt 2): R161-R183. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
3. Åkerstedt T, Folkard S. The three-process model of alertness and its extension to performance, sleep latency, and sleep length. *Chronobiology International* 1997;14(2):115-23. DOI: 10.3109/07420529709001149.
4. Madrid-Navarro C, Sánchez-Gálvez R, Martínez-Nicolás A, Ros M, García J, Madrid JA, et al. Disruption of circadian rhythms and delirium, sleep impairment and sepsis in critically ill patients. Potential therapeutic implications for increased light-dark contrast and melatonin therapy in an ICU environment. *Curr Pharm Des* 2015;21(24):3453-68. DOI: 10.2174/1381612821666150706105602.
5. Provencio I, Rodríguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 2000;20(2):600-5.
6. Berson DM. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295(5557):1070-3. DOI: 10.1126/science.1067262.
7. Brown TM, Piggins HD. Electrophysiology of the suprachiasmatic circadian clock. *Prog Neurobiol* 2007;82(5):229-55. DOI: 10.1016/j.neurobio.2007.05.002.
8. Elder GJ, Ellis JG, Barclay NL, Wetherell MA. Assessing the daily stability of the cortisol awakening response in a controlled environment. *BMC Psychol* 2016;4(1):3. DOI: 10.1186/s40359-016-0107-6.
9. Van Someren EJW. Chapter 18: Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. *Prog Brain Res* 2006;153:309-24. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)53018-3.
10. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature* 1999;401(1991):36-37. DOI: 10.1038/43366.
11. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav* 2008;95(4):570-80. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.08.005.
12. Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, Pallesen S, Bjorvatn B, Nielsen GH, et al. A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia. *Sleep* 2006;29(10):1353-8.
13. Vallières A, Morin CM. Actigraphy in the Assessment of Insomnia. *Sleep* 2003;26(7):902-6.
14. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;30(4):519-29. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
15. Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* 2010;6(11):e1000996. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000996.
16. Bonmatí-Carrión MA, Middleton B, Revell VL, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int* 2014;31(1):31-57. DOI: 10.3109/07420528.2013.820740.
17. Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Albares J, Segarra F, Campos M, Estivill E, et al. Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) based on Thermometry, motor Activity and body Position (TAP): A comparison with polysomnography. *Physiol Behav* 2014;126:30-8. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.12.009.
18. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(2):127-34. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283292399.
19. Cho JR, Joo EY, Koo DL, Hong SB. Let there be no light: The effect of bedside light on sleep quality and background electroencephalographic rhythms. *Sleep Med* 2013;14(12):1422-5. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.09.007.

20. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012 Mar;52(2):139-66.
21. Pandi-Perumal SR, Moscovitch A, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: Lessons from agomelatine. *Prog Neurobiol* 2009;88(4):264-71. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.007.
22. Erren TC, Falaturi P, Morfeld P, Knauth P, Reiter RJ, Piekarski C. Shift work and cancer: the evidence and the challenge. *Deutsches Arzteblatt International* 2010;107(38):657-62. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0657.
23. Lovato N, Gradisar M, Short M, Dohnt H, Micic G. Delayed sleep phase disorder in an Australian school-based sample of adolescents. *J Clin Sleep Med* 2013;9(9):939-44. DOI: 10.5664/jcsm.2998.
24. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of advanced and delayed sleep phase syndromes. *J Sleep Res* 1993;2(1):51-5.
25. Madrid-Navarro CJ, Escamilla-Sevilla F, Minguez-Castellanos A, Campos M, Ruiz-Abellán F, Madrid JA, et al. Multidimensional Circadian Monitoring by Wearable Biosensors in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2018;9:157. DOI: 10.3389/fneur.2018.00157.
26. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007;8(6):566-77. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.11.017.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bobéry AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1(3):195-204.
2. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278(3):R741-R748. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741.
3. Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* 2010;6(11):e1000996. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000996.
4. Mullington JM, Abbott SM, Carroll JE, Davis CJ, Dijk DJ, Dinges DF, et al. Developing Biomarker Arrays Predicting Sleep and Circadian-Coupled Risks to Health. *Sleep* 2016;39(4):727-36. DOI: 10.5665/sleep.5616.
5. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007;8(6):566-77. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.11.017.



3

*Aproximación
diagnóstica a
los tratamien-
tos del sueño.
Diagnóstico y
tratamiento de
hipersomnias
y parasomnias*

DR. JUAN ANTONIO PAREJA GRANDE

Servicio de Neurología. Hospital Universitario
Fundación Alcorcón. Madrid

Capítulo 3. Aproximación diagnóstica a los tratamientos del sueño. Diagnóstico y tratamiento de hipersomnias y parasomnias

OBJETIVOS DOCENTES

- Correlacionar la sintomatología de los trastornos del sueño con los mecanismos de regulación de los ciclos sueño/vigilia.
- Conocer las exploraciones complementarias pertinentes para el diagnóstico de hipersomnias y parasomnias.
- Conocer el diagnóstico y tratamiento de las hipersomnias de origen central.
- Reconocer todas las parasomnias.

1. INTRODUCCIÓN

Los ciclos sueño-vigilia se regulan mediante una compleja interacción entre mecanismos homeostáticos y cronobiológicos centrales. La regulación homeostática del sueño se ejerce en el hipotálamo y es similar a la de otras funciones básicas, como el hambre y la sed. Si dormimos mucho no tenemos sueño y si llevamos mucho tiempo sin dormir dormimos en exceso. En circunstancias fisiológicas, el equilibrio hipóxico se restablece siempre. Es decir, el déficit de sueño por privación se recupera.

La regulación cronobiológica hace que el periodo de sueño coincida con la noche. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el marcapasos de los ciclos sueño-vigilia. Está conectado con la retina mediante el haz retino-hipotalámico, de tal forma que puede «conocer» la intensidad lumínica ambiental, y por tanto determinar la propensión al sueño por la noche.

Los sistemas homeostático y cronobiológico coinciden en su máxima presión por la noche y por tanto actúan cooperativamente. En efecto, cuanto más tiempo hace que estamos despiertos, más se incrementa la presión homeostática, y a medida que disminuye la luz ambiental, más se incrementa la presión cronobiológica, concurriendo ambos sistemas en la generación de somnolencia importante por la noche que propicia el inicio del sueño.

Adicionalmente, la glándula pineal, conectada con el hipotálamo, libera melatonina por la noche, un marcador bioquímico de sueño que además ayuda a la sincronización de los ritmos sueño/vigilia con el ciclo geofísico día/noche de 24 horas.

La maquinaria reguladora de los ciclos sueño/vigilia hace que los tres estados del ser humano (vigilia, sueño NOREM y sueño REM) oscilen a lo largo del ciclo geofísico de 24 horas, de forma ordenada y previsible: la vigilia y el sueño con un ritmo circadiano y los diferentes estadios del sueño con un ritmo ultradiano.

Finalmente, cada estado debe declararse de forma completa. Es decir, las diferentes propiedades fisiológicas de cada estado deben estar todas presentes cuando emerge. La organización de la declaración completa de cada estado del ser es compleja pero se centra en el hipotálamo, con particular intervención de los núcleos de neuronas hipocretinérgicas.

Atendiendo a la regulación homeostática y cronobiológica, todos los trastornos del sueño pueden deberse a dos mecanismos fundamentales:

- Disritmias circadianas: alteración de la oscilación de los estados del ser. Por ejemplo, ataques de sueño en vigilia o la aparición de sueño REM en vigilia (por ejemplo, cataplejía).
- Disritmias ultradianas: alteración de la declaración de los estados del ser (con mezcla de características de dos o más estados), por ejemplo sonambulismo (mezcla de sueño NOREM y vigilia) o trastorno de conducta en sueño REM (mezcla de vigilia y sueño REM).

La disregulación de los ciclos sueño-vigilia permite clasificar los trastornos del sueño en cuatro categorías clínicas fundamentales:

- Descontrol motor paradójico, entendido como actividad motora inesperada para un determinado estado (por ejemplo, movimientos periódicos de las piernas, cataplejía, parálisis del sueño).
- Conducta anormal o automática (por ejemplo, sonambulismo, trastorno de conducta en sueño REM).
- Actividad onírica anormal, ya en contenido, ya por su aparición en vigilia (por ejemplo, pesadillas, alucinaciones hipnagógicas).
- Alteración de la continuidad y de la transición ordenada del sueño y la vigilia (por ejemplo, insomnio, hipersomnia).

La historia clínica y la práctica de un polisomnograma (PSG) son generalmente suficientes para el diagnóstico de la mayoría de trastornos del sueño. El PSG es un identificador de los estados del ser y de las circunstancias, normales o patológicas, que acontecen en cada estado. Ocasionalmente el estudio debe completarse con un Test de Latencias Múltiples del Sueño (TLMS), que permite documentar la somnolencia diurna y la intrusión inapropiada del sueño REM durante el día (de importancia en el diagnóstico de narcolepsia). La escala de Epworth (*vide infra*) estima subjetivamente la somnolencia diurna.

La resonancia magnética (RM) de cráneo está indicada cuando se sospecha una hipersomnia de origen central para descartar causas estructurales. La analítica en sangre, con determinación de hierro y ferritina, es importante en la evaluación del síndrome de las piernas inquietas. La determinación en sangre del haplotipo HLA DQB1 0602 y la determinación de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) son pruebas con valor diagnóstico en la narcolepsia (*vide infra*).

Otras herramientas diagnósticas incluyen los diarios de sueño y la curva de secreción de melatonina, que permiten estimar posibles asincronías de los periodos de sueño en relación con el ciclo geofísico de 24 horas, generalmente debidas a trastornos cronobiológicos.

Las escalas breves de depresión y de ansiedad (por ejemplo de Beck y de Hamilton), rinden su máxima utilidad en la evaluación diagnóstica del insomnio (la mayoría de causa psicogénica).

2. HIPERSOMNIA

La somnolencia excesiva (patológica) se caracteriza por la propensión a dormir en tiempo o situaciones inapropiadas. La intensidad varía desde la tendencia a caer dormidos en circunstancias de monotonía, hasta la aparición de sueño irresistible o ataques de sueño. La hipersomnía es generalmente producida por trastornos que fragmentan el sueño o es provocada centralmente (Tabla I). La fragmentación del sueño se documenta objetivamente mediante el PSG y la somnolencia excesiva mediante el TLMS. Subjetivamente puede estimarse la somnolencia con la escala de Epworth (Tabla II). En este capítulo se estudiarán las hipersomnias de origen central.

Es fundamental distinguir entre cansancio (sensación de fatiga, de falta de energía) e hipersomnía (dificultad para mantenerse despiertos). De hecho, los pacientes con insomnio sufren cansancio pero no experimentan hipersomnía (no pueden dormir ni de noche ni de día).

Tabla I. Las principales causas de hipersomnía

Trastornos respiratorios durante el sueño	
Hipersomnía de origen central	<ul style="list-style-type: none"> - Narcolepsia - Hipersomnía idiopática - Hipersomnía recurrente
Hipersomnía por trastornos médicos	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Parkinson - Hipersomnía postraumática - Lesiones del sistema nervioso central (SNC) - Trastornos genéticos asociados con hipersomnía del SNC: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Niemann Pick tipo C • Síndrome de Norrie • Síndrome de Prader-Willi • Distrofia miotónica • Síndrome de Moebius • Síndrome del cromosoma X frágil - Trastornos endocrinos - Trastornos metabólicos y tóxicos
Hipersomnía por trastornos psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Histeria y trastornos somatomorfos
Hipersomnía por fármacos o sustancias	<ul style="list-style-type: none"> - Sedantes - Anticonvulsivantes - Agonistas dopaminérgicos - Alcohol - Abstinencia de estimulantes
Deprivación de sueño	

Modificada de Pareja JA. Hypersomnia. In: Handbook of Neurological Therapy. Eds. C. Colosimo, A. Gil-Nagel, N. E. Gilhus, A. Rapoport, O. William. New York: Oxford; 2015.

Tabla II. Escala de somnolencia de Epworth

Este cuestionario se refiere a su actividad diaria habitual en las últimas semanas. Incluso si Ud. no ha realizado alguna de las acciones mencionadas recientemente, debe tratar de estimar cómo le hubiesen afectado. ¿Con qué frecuencia está somnoliento o se queda dormido en cada una de las siguientes situaciones? Utilice la siguiente escala para escoger el número más apropiado para cada situación: 0: nunca; 1: baja frecuencia; 2: moderada frecuencia; 3: alta frecuencia.

Situación	Frecuencia
Sentado y leyendo	
Viendo televisión	
Sentado en un lugar público (e.g. teatro o reunión)	
Viajando como pasajero en un automóvil durante una hora	
Descansando por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	
Sentado y conversando con alguien	
Sentado en un ambiente tranquilo después del almuerzo (sin alcohol)	
En un automóvil, mientras se encuentra detenido unos minutos por el tráfico	
Puntuación total	

La puntuación total varía entre 0 y 24. La puntuación media normal es menor de 6.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.

2.1. Hipersomnia de origen central

La hipersomnia de origen central incluye un grupo de trastornos caracterizados por somnolencia diurna excesiva que no puede atribuirse a alteración/fragmentación del sueño nocturno ni a trastorno cronobiológico.

2.1.1. Narcolepsia

Es un síndrome neurológico crónico, con predisposición genética, caracterizado por la presencia de hipersomnia y diversas manifestaciones clínicas dependientes de la intrusión de sueño REM en vigilia. Afecta a ambos sexos con similar incidencia. La sintomatología se inicia típicamente entre los 15-25 años de edad.

La narcolepsia se caracteriza por una completa desorganización del ciclo sueño-vigilia. Los pacientes narcolépticos presentan somnolencia diurna excesiva, cuya forma más dramática es el ataque de sueño. Estos episodios varían en su duración, desde pocos minutos a una hora, y pueden repetirse varias veces en el día. La hipersomnia casi siempre constituye el síntoma inicial.

La cataplejía es el síntoma patognomónico de la narcolepsia. Se caracteriza por una atonía muscular súbita provocada por emociones positivas (alegría, risa), o negativas (frustración, tristeza, irritación) y puede ser generalizada o focal, interesando solo uno o varios grupos musculares. Durante estos episodios, que duran entre 30 segundos y 30 minutos, se mantiene la conciencia. Aproximadamente el 15 % de los pacientes narcolépticos nunca experimen-

tan catapleja. Esto ha motivado la clasificación actual distinguiendo narcolepsia tipo 1 (con catapleja) y narcolepsia tipo 2 (sin catapleja).

Otros síntomas, provocados por la intrusión de sueño REM en vigilia, incluyen parálisis del sueño (incapacidad para moverse durante el inicio del sueño o al despertar) y alucinaciones hipnagógicas (al comienzo del sueño). Estos síntomas aparecen en menos del 30 % de los pacientes narcolépticos y son considerados síntomas auxiliares, puesto que también pueden aparecer de forma aislada (como parasomnias, *vide infra*).

2.1.1.1. Etiología

La narcolepsia es causada por una compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales. En general no existe historia familiar, aunque familiares en primer grado tienen entre un 20 y un 40 % de riesgo para desarrollar narcolepsia. Solo del 25 al 31 % de gemelos monocigotos presentan la enfermedad. El haplotipo DR2/DQB1 0602 está presente en el 95 % de los pacientes afectados de narcolepsia con catapleja y en el 41 % de los afectados de narcolepsia sin catapleja.

Las hipocretinas 1 y 2 (Hcrt-1, Hcrt-2) son péptidos neuromoduladores excitatorios sintetizados en un grupo de neuronas del hipotálamo lateral, que proyectan hacia diversas regiones del SNC (entre ellas, áreas relacionadas con la generación y el mantenimiento de la vigilia). Ambas, Hcrt-1 y Hcrt-2, son codificadas por un único gen precursor de preprohipocretina. La depleción de neuronas hipocretinérgicas (verosimilmente por un proceso degenerativo o autoinmune) es decisiva patogénicamente en la mayoría de los pacientes narcolépticos.

Aproximadamente el 85 % de los pacientes narcolépticos reconocen factores precipitantes del inicio de la sintomatología. Los más frecuentes son la irregularidad de los ciclos sueño-vigilia, la privación de sueño y el trabajo a turnos laborales cambiantes. Otros posibles desencadenantes incluyen: estrés emocional, traumatismo craneoencefálico, infecciones y estados febriles.

2.1.1.2. Narcolepsia sintomática

Es extremadamente raro encontrar una lesión estructural del SNC causante del síndrome. En esos casos suele asentarse en el diencéfalo o hipotálamo.

2.1.1.3. Fisiopatología y patogenia

La disfunción conjunta de los diversos factores etiológicos conduce a una desorganización de la declaración de los estados del ser, que conceptualmente podría entenderse como una disritmia ultradiana, en la que se produciría una declaración ambigua de los estados del ser (mezcla de componentes de diversos estados) y una transición rápida entre estados o disritmia circadiana (por ejemplo intrusión del sueño en la vigilia o de la vigilia en el sueño):

- Intrusión del sueño REM en vigilia:
 - Parálisis del sueño, catapleja.
 - Alucinaciones hipnagógicas. Pesadillas.

En la narcolepsia sintomática puede detectarse un déficit de hipocretinas, por afectación del hipotálamo lateral por el proceso estructural, que se resuelve tras eliminar la causa.

- Intrusión del sueño NOREM en vigilia:
 - Conducta automática.
 - Lagunas mnésicas.
 - Ptosis, visión borrosa, diplopia.
- Intrusión de la vigilia en el sueño:
 - Fragmentación del sueño.
 - Sueño REM sin atonía.

2.1.1.4. Diagnóstico

Se basa en la presencia de la sintomatología típica y la confirmación por PSG y TLMS.

El **PSG** suele mostrar un inicio del sueño en REM y fragmentación del sueño. Además puede demostrar periodos de sueño ambiguo (REM sin atonía) o transiciones rápidas entre sueño NOREM y REM.

El **TLMS** debe realizarse tras el registro de un PSG en la noche previa. Consiste en el registro de cinco siestas, con intervalos de dos horas (la primera siesta se programa a las 09:00), con oportunidad de dormir un máximo de 15 minutos en cada una de ellas. Este test permite objetivar la hipersomnía y constatar la intrusión inadecuada del sueño REM en vigilia. Se considera diagnóstico de narcolepsia la evidencia de una latencia del sueño promedio menor de 8 minutos y la presencia de periodos REM en dos o más siestas.

— **Criterios diagnósticos de narcolepsia tipo 1:** deben cumplirse a y b:

- a. Hipersomnía.
- b. Presencia de una o ambas:
 1. Cataplejía y TLMS con latencia del sueño promedio menor de ocho minutos y la presencia de periodos REM en dos o más siestas. Una latencia del sueño < 15 minutos en el PSG previo puede reemplazar uno de los periodos REM en el TLMS.
 2. Niveles de hipocretina-1 en LCR de 110 pg/ml o menos, o bien menores de un tercio de los valores medios de controles sanos.

(American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois, USA, International Classification of Sleep Disorders [2014], 3rd ed).

— **Criterios diagnósticos de narcolepsia tipo 2:** deben cumplirse a-e:

- a. Hipersomnía.
- b. TLMS con latencia del sueño promedio menor de ocho minutos y la presencia de periodos REM en dos o más siestas. Una latencia del sueño < 15 minutos en el PSG previo puede reemplazar uno de los periodos REM en el TLMS.
- c. No existe cataplejía.
- d. No se han medido niveles de hipocretina-1 en LCR o, si se ha hecho, los niveles de hipocretina-1 en LCR son mayores de 110 pg/ml, o mayores de 1/3 de los valores medios de controles sanos.

- e. La hipersomnía y los resultados del TLMS no pueden atribuirse a otras causas. (American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois, USA, International Classification of Sleep Disorders [2014], 3rd ed).

2.1.1.5. Tratamiento

El sueño REM es fundamentalmente un resultante de la hiperfunción colinérgica troncocefálica, de hecho la inyección de agentes colinérgicos en el *tegmentum* protuberancial desencadena catapleja y sueño REM. En la narcolepsia existe una hiperfunción colinérgica que produce diferentes síntomas REM-dependientes que pueden prevenirse con agentes anticolinérgicos. Además existe una hipofunción noradrenérgica sugerida por las experiencias de que la prazosina (bloqueador alfa-1 adrenérgico) agrava la catapleja y que los agonistas alfa adrenérgicos, como la clonidina o los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, mejoran la catapleja. Por último, existe una hipofunción dopaminérgica que sustenta el efecto beneficioso obtenido con fármacos que potencian la neurotransmisión dopaminérgica.

La terapia actual es sintomática y se dirige a contrarrestar la hipersomnía diurna por un lado, y la catapleja y los síntomas auxiliares por otro (Tabla III). Las terapias de sustitución con hipocretinas y/o génicas son la esperanza fundada del tratamiento futuro. Las terapias con inmunomoduladores no han sido validadas.

Tabla III. Tratamiento sintomático de la narcolepsia		
Hipersomnía	Dosis diaria habitual	Dosis diaria máxima
Modafinilo	100 mg	400 mg
Oxibato sódico	4,5 g	9 g
Metilfenidato	30 mg	100 mg
Metilfenidato de liberación prolongada	18 mg	54 mg
Dextroanfetamina	15 mg	100 mg
Dextroanfetamina de liberación prolongada	10 mg	60 mg
Metanfetamina	15 mg	80 mg
Catapleja, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas		
Oxibato sódico	4,5 g	9 g
Imipramina	25 mg	200 mg
Clomipramina	10 mg	200 mg
Protriptilina	5 mg	30 mg
Fluoxetina	20 mg	80 mg
Venlafaxina	37,5 mg	300 mg
Sueño fragmentado		
Oxibato sódico	4,5 g	9 g
Benzodiazepinas de corta duración:		
- Lorazepam	1 mg	2 mg
- Lormetazepam	1 mg	2 mg

Modificada de Pareja JA. Hypersomnia. In: Handbook of Neurological Therapy. Eds. C. Colosimo, A. Gil-Nagel, N. E. Gilhus, A. Rapoport, O. William. New York: Oxford; 2015.

2.1.2. Hipersomnia idiopática

Este trastorno se caracteriza por una capacidad portentosa de dormir. Independientemente del tiempo de sueño nocturno, los sujetos afectados de este síndrome tienen hipersomnia diurna. Actualmente se distinguen la somnolencia excesiva con ciclos de sueño normal (6-10 horas) y con ciclos de sueño prolongados (> 10 horas).

Estos pacientes experimentan una importante incapacidad para levantarse de la cama por la mañana, incluso con confusión al despertar, que se atribuye a inercia del sueño (*sleep drunkenness*). Característicamente, las siestas, incluso prolongadas, no suelen ser reparadoras. Se diría que el sueño es «tóxico» para estos pacientes.

Por otra parte, el sueño nocturno es profundo y continuo, y el PSG es normal. El TLMS mostrará una latencia promedio menor de ocho minutos, frecuentemente menor de cinco minutos, pero no se registrará sueño REM. Con estos datos puede realizarse el diagnóstico.

El tratamiento de este trastorno es idéntico al de la narcolepsia, con la excepción de que no son necesarios los fármacos supresores de REM. El objetivo único es contrarrestar la hipersomnia con el uso de estimulantes (metilfenidato, modafinilo, anfetaminas [Tabla III]).

2.1.3. Hipersomnia periódica

Se caracteriza por la presencia de hipersomnia recurrente en la que los periodos de hipersomnia alternan con fases de normalidad.

- **Síndrome de Kleine Levin:** suele afectar a adolescentes, generalmente varones, y consiste en la declaración de periodos de días o semanas de duración en los que el paciente presenta somnolencia, hiperfagia, desinhibición sexual y diversas alteraciones psicogénicas. En estas fases el paciente parece aletargado y ensimismado en conductas básicas: hipócnica, alimentaria y sexual. Estos periodos pueden recurrir cada varios meses y pueden resolverse espontáneamente tras un periodo variable de recurrencia. El tratamiento con litio puede disminuir el número de periodos sintomáticos. La hipersomnia diurna puede responder a modafinilo administrado en la fase sintomática.
- La **hipersomnia menstrual** se considera una variante del síndrome de Kleine Levin que recurre con periodicidad catamenial, aunque la probable respuesta a tratamiento anovulatorio sugiere un trastorno de base hormonal.

3. PARASOMNIAS

Son fenómenos inesperados o indeseables, en general motores, vegetativos o conductuales, que emergen del sueño o se exacerban durante el sueño (Tabla IV). Estas experiencias son estado-dependientes y no ocurren en vigilia. Frecuentemente dependen incluso de un determinado estado del sueño (parasomnias REM o NOREM), lo cual confirma la necesidad de incluir un PSG en el protocolo diagnóstico.

Tabla IV. Clasificación de las parasomnias (adaptado de American Academy of Sleep Medicine, 2014)

Parasomnias del sueño NOREM	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del despertar: <ul style="list-style-type: none"> • Sonambulismo • Terrores nocturnos • Despertares con confusión - Trastorno alimentario relacionado con el sueño
Parasomnias del sueño REM	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno de conducta en sueño REM - Parálisis del sueño aislada - Pesadillas
Otras parasomnias	<ul style="list-style-type: none"> - Enuresis - Síndrome de la explosión cefálica - Alucinaciones relacionadas con el sueño - Parasomnias debidas a sustancias o fármacos y parasomnias relacionadas con enfermedades médicas
Síntomas aislados y variantes de la normalidad	<ul style="list-style-type: none"> - Somniloquia

3.1. Parasomnias del sueño NOREM

3.1.1. Trastornos del despertar o despertares parciales

Durante el sueño normal se producen alertamientos que ocasionan una transición a un estadio más ligero de sueño o, menos frecuentemente, un despertar completo. En algunas personas no sucede ni lo uno ni lo otro, y cuando se alertan quedan atrapadas en un estado ambiguo, intermedio entre el sueño y la vigilia: incapaces de reanudar el sueño y de despertar por completo. Esta anomalía del despertar se conoce como «despertar parcial» y es probablemente un estado disociado, puesto que el sujeto exhibe conducta compleja pero no es consciente de ello. Se diría que se despierta el cuerpo pero no la mente. En este contexto fisiopatológico común se reconocen tres fenotipos clínicos diferentes: sonambulismo si predomina la actividad deambulatoria, terror nocturno si predomina la actividad emocional y vegetativa, y despertar con confusión si predomina la torpeza mental.

Sonambulismo y terror nocturno típicamente emergen y espontáneamente remiten durante la infancia, pero pueden persistir más allá de la adolescencia, incluso hasta la edad adulta, o bien pueden reaparecer en la madurez tras una latencia variable. El sonambulismo y los terrores nocturnos son alteraciones constitucionales con factores genéticos relevantes.

El sonambulismo y el terror nocturno habitualmente se inician en el primer tercio de la noche, típicamente durante los alertamientos del estadio N3 del sueño, pero en los adultos puede ocurrir a lo largo de todo el ciclo del sueño. Los PSG pueden mostrar despertares y alertamientos hiperabruptos sin conducta anormal que proceden del sueño lento. La arquitectura del sueño es normal en estos sujetos.

Aunque frecuentemente existe amnesia de la parasomnia, los adultos pueden recordar un sueño vívido en el que las escenas tienen un argumento de peligro inminente que invita

al escape. Sin embargo, en los niños existe una amnesia completa del episodio y no existe recuerdo onírico.

En conjunto, las circunstancias que incrementan el porcentaje de sueño lento, o que producen alertamientos, pueden precipitar el despertar parcial, por ejemplo el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el síndrome de movimientos periódicos de las piernas, las crisis epilépticas nocturnas, las enfermedades médicas y neurológicas, los cuadros febriles, el abuso de alcohol, la privación del sueño, el embarazo, la menstruación y las medicaciones psicotrópicas.

El tratamiento es, en general, innecesario. La información sobre la naturaleza benigna del trastorno y la higiene del sueño son medidas suficientes en la mayoría de casos. Sin embargo, cuando existe conducta problemática, vigorosa o violenta, o cuando los episodios son extremadamente frecuentes, los tratamientos farmacológicos están indicados. En estas circunstancias las benzodiazepinas, en particular el clonazepam, proporcionan un extraordinario beneficio para controlar estas alteraciones nocturnas.

El **sonambulismo** está caracterizado por conducta automática compleja que se desarrolla fuera del lecho. Durante los episodios, la comunicación con el sonámbulo es infructuosa. En adultos puede existir una conducta problemática o incluso agresiva y violenta, que puede provocar lesiones. También puede producirse una conducta sosegada que inesperadamente puede resultar lesiva porque el sujeto puede precipitarse a través de una ventana, o salir de su casa y vagar errante.

Al contrario que los adultos, los niños sonámbulos suelen desplegar conductas serenas.

Los **terrores nocturnos** se desarrollan en la cama y se caracterizan por un inicio abrupto, con un grito agónico y con manifestaciones vegetativas dramáticas como taquicardia, taquipnea, midriasis y sudoración profusa. Los sujetos pueden sentarse en la cama y exhibir una expresión de miedo o terror con mirada perdida expresiva de una ausencia de consciencia.

Durante los episodios de sonambulismo y terror nocturno, los pacientes no reaccionan ante estímulos externos, por tanto los intentos de abortar el proceso son infructuosos.

Los **despertares confusos** constituyen una variante benigna de los despertares parciales, que se caracterizan por una alteración de la atención y la cognición con despliegue de conducta compleja, sin abandono del lecho. Este fenómeno puede ser precipitado por privación del sueño, abuso de alcohol, medicación sedante o SAS obstructivo.

3.1.2. Trastorno alimentario relacionado con el sueño (Sleep-related eating disorder)

Puede considerarse un sonambulismo especializado. Esta alteración representa una disociación de la consciencia y la conducta alimentaria muy frecuentemente asociada a sonambulismo, pero también puede asociarse a síndrome de los movimientos periódicos de las piernas, síndrome de las piernas inquietas y síndrome de apnea del sueño. Algunos fármacos, sobre todo zolpidem, pueden precipitar el trastorno.

Los episodios provienen de sueño NOREM. En un estado de conducta automática, los pacientes se dirigen a la cocina, cocinan y comen de forma temeraria. Un tercio de estos pacientes puede sufrir lesiones derivadas de su conducta confusa e impulsiva al cocinar (quemaduras o colisiones con el mobiliario de la cocina) o al ingerir alimentos muy calientes o inapropiados.

El tratamiento efectivo de los trastornos comórbidos tiende a controlar el cuadro. Los casos idiopáticos suelen responder a topiramato (100-150 mg diarios), o una combinación variable de L-Dopa, clonazepam y opioides.

El trastorno alimentario relacionado con el sueño debe diferenciarse del síndrome de alimentación nocturna (*Nocturnal Eating Syndrome*). En este caso el sujeto, de forma plenamente consciente, come por la noche. Los pacientes necesitan comer entre la cena y el inicio del sueño y cuando despiertan del sueño, de tal forma que son incapaces de conciliar o reanudar el sueño si no comen o beben. El tratamiento debe realizarse con fluoxetina, sertralina o paroxetina.

El trastorno alimentario relacionado con el sueño también debe diferenciarse del síndrome de Kleine Levin y de cuadros psiquiátricos como la bulimia nerviosa y el trastorno por atracones, que se expresan con sintomatología diurna y nocturna y característicamente resultan en sentimiento de culpa y conducta compensatoria inadecuada (laxantes, vomitivos, diuréticos, ejercicio físico, etc.).

3.2. Parasomnias del sueño REM

3.2.1. Trastorno de conducta en sueño REM (TCR)

Este trastorno se caracteriza clínicamente por la presencia de conducta compleja, frecuentemente con resultado de lesiones, que emerge durante el sueño REM y que representa un intento de ejecutar los ensueños violentos en curso. Habitualmente afecta a hombres mayores de 50 años, pero puede iniciarse a cualquier edad, incluso en la infancia.

El PSG puede mostrar preservación del tono muscular submentoniano (REM sin atonía) y actividad fásica excesiva de las extremidades durante el sueño REM. En otras palabras, existe una mezcla de sueño REM y vigilia. La conducta nocturna es habitualmente breve, compleja, vigorosa y frecuentemente provoca lesiones tanto al paciente como al compañero de cama. Al despertar, el paciente puede comentar un sueño vívido con contenido violento que se relaciona con la conducta previamente desplegada. Es importante destacar que la violencia durante el sueño no es concordante con la personalidad en vigilia.

Aunque este trastorno es habitualmente crónico, existen formas agudas, frecuentemente provocadas por medicación (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, IMAO, venlafaxina, selegilina) o por privación (alcohol, barbitúricos, meprobamato). La forma aguda es habitualmente de corta duración.

En la forma crónica, los episodios pueden ocurrir desde esporádicamente hasta varias veces cada noche. La forma crónica es idiopática entre un 25 y un 60 % de los casos. En casi todas las mujeres, y en alrededor del 50 % de los hombres, el trastorno se asocia a una enfermedad degene-

El clonazepam revierte tanto la conducta anormal como los ensueños violentos, pero no modifica el trazado PSG con exceso de actividad muscular tónica y fásica en sueño REM.

rativa neurológica, generalmente sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistemas). El TCR puede ser también otra manifestación del descontrol motor de la narcolepsia.

El clonazepam es el tratamiento de elección. Dosis entre 0,5 y 2 mg administradas al tiempo de acostarse son efectivas para controlar tanto la ensoñación anormal como la conducta violenta. Otros tratamientos menos eficaces incluyen antidepresivos y melatonina de liberación prolongada (2 mg), administrados por la noche.

3.2.2. Parálisis del sueño aislada, recurrente

Se caracteriza por episodios de parálisis flácida de todos los músculos, excepto el diafragma y la musculatura extraocular, que acontece durante el adormecimiento o el despertar. La duración es de segundos a escasos minutos y se vive con gran angustia. Puede reconocerse una forma familiar y otra aislada. El trastorno es benigno, pero si es muy frecuente puede prevenirse con dosis convencionales de antidepresivos administrados al acostarse (Tabla III).

3.2.3. Pesadillas

Son ensueños vívidos REM con escenas amenazantes que pueden acompañarse de convicción de parálisis y opresión torácica, que ocasiona angustia progresiva que culmina en un despertar con miedo y ansiedad, pero con rápida consciencia y razonamiento de que todo ha sido un sueño. Si es muy frecuente y perturbador, el trastorno puede prevenirse con antidepresivos a dosis estándar administrados al acostarse (Tabla III).

3.3. Otras parasomnias

3.3.1. Enuresis

Consiste en la relajación del esfínter vesical por la noche a partir de una edad (5 años) en la que el niño ya debe ser maduro para mantener el control esfinteriano por la noche. El tratamiento incluye técnicas conductuales y tratamiento médico con imipramina o desimipramina y desmopresina intranasal, administradas por la noche.

3.3.2. Síndrome de la explosión cefálica

Caracterizado por la impresión súbita e indolora de explosión o estallido cefálico que puede acompañarse de un sonido intenso y que acontece en la fase de conciliación del sueño o durante los despertares nocturnos. El trastorno es benigno, pero si es muy frecuente y perturbador puede prevenirse con dosis estándar de clomipramina o nidefipina al acostarse.

3.3.3. Alucinaciones relacionadas con el sueño

Incluyen las alucinaciones hipnagógicas y las alucinaciones visuales complejas en los periodos de vigilia nocturna. Son trastornos benignos, pero si es necesario pueden prevenirse con antidepresivos administrados al acostarse por la noche (Tabla III).

3.3.4. Parasomnias relacionadas con enfermedades médicas

Las más características son las alucinaciones (hipnagógicas o hipnopómpicas) asociadas a la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, el síndrome de Charles Bonnet y la alucinosis peduncular.

3.3.5. Parasomnias relacionadas con fármacos y sustancias

Diversos fármacos y sustancias pueden hacer emerger o reactivar una parasomnia latente o empeorar una parasomnia en curso. Los más frecuentemente implicados son los inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, IMAO, selegilina, colinomiméticos centrales, beta-bloqueantes, zolpidem y alcohol.

Las alucinaciones visuales complejas suelen consistir en la percepción de un sujeto enigmático, situado a los pies de la cama, observando al paciente, que genera miedo e incluso terror. Se resuelven encendiendo la luz.

CASO CLÍNICO

Varón de 28 años, sin antecedentes médicos de interés, que consulta porque desde hace cuatro meses su pareja ha observado que por las noches sale de la cama, deambula y despliega conductas extrañas. Los episodios suelen iniciarse en el primer tercio de la noche, con frecuencia de unos tres por semana. Consisten en despertar, con abandono del lecho, siendo observado con ojos abiertos, sin reaccionar a los requerimientos de su pareja. Suele dirigirse hacia las ventanas o hacia la puerta de la casa, puede abrazar a su pareja, emitir vocalizaciones ininteligibles o incluso gritar.

El paciente recuerda pocos ensueños que se correlacionan con algunas de las conductas anormales. Suelen contener escenas de amenaza hacia él o hacia su pareja, y reacciones de escape o de búsqueda de protección.

La exploración neurológica fue normal. Con el diagnóstico inicial de conducta automática nocturna se realizaron RM de cráneo, PSG y vídeo-EEG (una noche) con resultados normales. El paciente fue diagnosticado de sonambulismo y tratado con éxito con clonazepam 0,5 mg al acostarse por la noche.

Discusión

La primera consideración es el aparente inicio del sonambulismo en la madurez. Es posible, pero es más probable que el paciente tuviese episodios de sonambulismo en la infancia que pasaron desapercibidos o que no le fueron comentados. Aunque el sonambulismo del adulto puede iniciarse en la madurez, es más frecuente que sea la continuación de un proceso infantil o que reaparezca tras una latencia de varios años.

La conducta automática exclusivamente nocturna plantea el diagnóstico diferencial entre parasomnias, epilepsia y trastornos psiquiátricos.

El sonambulismo es una parasomnia NOREM y se presenta con mayor frecuencia durante el sueño profundo (estadio N3), que abunda en el primer tercio de la noche. El recuerdo de un ensueño relacionado con la conducta desplegada es infrecuente, pero en adultos suelen obtenerse relatos oníricos muy sugestivos del proceso. En efecto, las escenas oníricas ictales suelen consistir en amenazas o peligros inminentes de los que hay que escapar, y efectivamente el sonámbulo lo hace. Característicamente suelen alejarse del peligro tanto en sus ensueños como en su conducta.

La negatividad de los estudios es lo más frecuente. Raramente el paciente presenta la conducta anormal durante la noche de registro del PSG o vídeo-EEG. No obstante, en el PSG pueden identificarse alertamientos hiperabruptos, que son típicos del trastorno.

La necesidad de un estudio poligráfico en el diagnóstico diferencial de las parasomnias con la epilepsia y los trastornos psicogénicos reside en que conductas similares tienen sustratos neurofisiológicos diferentes, fácilmente identificables poligráficamente: anomalías epileptiformes en la epilepsia y trazado de vigilia normal durante los episodios psicogénicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. American Academy of Sleep Medicine. Darien, Illinois, USA, International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed; 2014.
2. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128(12):2763-76. DOI: 10.1093/brain/awh620.
3. Castelnovo A, López R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol* 2018;14(8):470-81. DOI: 10.1038/s41582-018-0030-y.
4. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):19. DOI: 10.1038/s41572-018-0016-5.
5. Scammel TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015;373(27):2654-62. DOI: 10.1056/NEJMrat1500587.



4

Diagnóstico del insomnio para neurólogos

DR. HERNANDO PÉREZ DÍAZ

Neurólogo. Coordinador de la Unidad Multidisciplinar de Trastornos de la Vigilia y el Sueño. Centro de Neurología Avanzada Sevilla-Málaga

Capítulo 4. Diagnóstico del insomnio para neurólogos

OBJETIVOS DOCENTES

- Poder definir y establecer el diagnóstico del insomnio.
- Tomar conciencia de la importancia de preguntar sobre los subtipos de insomnio para mejorar su abordaje: conciliación, fragmentación y despertar precoz.
- Aprender a diferenciar entre fatiga (propia del insomnio) y somnolencia (asociada a las hipersomnias).
- Establecer un adecuado diagnóstico diferencial de las causas de insomnio.
- Tomar conciencia de la elevada frecuencia y de las causas subyacentes del insomnio en determinadas enfermedades neurológicas, como las epilepsias y la enfermedad de Parkinson.

1. PREVALENCIA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El insomnio se trata del trastorno del sueño más frecuente. Probablemente afecta a un tercio de la población si solo se consideran los síntomas nocturnos, y a un 10 % si se considera la afectación del funcionamiento diurno que define el síndrome completo¹. Es necesario acudir a las guías de la *International Classification of Sleep Disorders-3rd edition*, de 2014, para definir el insomnio². Se trata de la «dificultad persistente en el inicio del sueño, su duración, consolidación o calidad, que ocurre a pesar de la existencia de adecuadas circunstancias y oportunidad para el mismo y que se acompaña de un nivel significativo de malestar o deterioro de las áreas social, laboral, educativa, académica, conductual o en otras áreas importantes del funcionamiento humano». Las mismas guías diferencian el insomnio de corta duración o agudo del de larga duración o crónico cuando su duración sobrepasa los tres meses. No debe considerarse insomnio a la privación o falta de sueño voluntaria o impuesta, ni a la queja de mala calidad del sueño sin repercusión funcional durante el día.

No debe considerarse insomnio a la privación o falta de sueño voluntaria o impuesta, ni a la queja de mala calidad del sueño sin repercusión funcional durante el día.

Si atendemos al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V³*, no diferencia entre insomnio primario y secundario, y nos permite establecer tres subtipos de insomnio según el momento de aparición:

- Dificultad para el inicio del sueño.
- Dificultad para el mantenimiento del sueño expresada por:
 - Despertares frecuentes.
 - Problemas para volver a conciliar tras despertar.
- Despertar precoz en la mañana.

Es importante que sepamos diferenciar los conceptos de somnolencia y fatiga, para descartar otros posibles trastornos del sueño ligados a somnolencia diurna excesiva.

En la última revisión del DSM-V se suprime el concepto «sueño no reparador», que era un subtipo de insomnio y que ahora se considera más asociado a las hipersomnias.

Las repercusiones diurnas serán cansancio, fatiga, falta de atención, de concentración o de memoria, cefaleas, cambios de humor, torpeza psicomotora o disfunción en las relaciones interpersonales o sociales. Es importante que sepamos diferenciar los conceptos de somnolencia y fatiga para descartar otros posibles trastornos del sueño ligados a somnolencia diurna excesiva. Se define la somnolencia como la sensación subjetiva de cansancio

físico y mental que está asociada a un aumento a la propensión al sueño. Es la consecuencia típica de la privación de sueño/sueño insuficiente, y se caracteriza por accesos de sueño durante el día. En la fatiga no hay un aumento de la propensión al sueño, se caracteriza por la dificultad para dormir a cualquier hora del día pese al cansancio físico y mental, y es característica del insomnio⁴.

2. DIAGNÓSTICO DEL INSOMNIO

Generalmente, el diagnóstico del insomnio es clínico y fundamentalmente basado en la información proporcionada por el paciente.

Generalmente el diagnóstico del insomnio es clínico y fundamentalmente basado en la información proporcionada por el paciente. Este viene establecido por la queja de la insatisfacción en la cantidad o calidad del sueño, asociada a uno de los subtipos de insomnio reseñados y a la disfunción diurna³. Salvo excepciones, realizaremos una aproximación diagnóstica certera simplemente con la historia clínica y con la exploración física. Solo ocasionalmente habrá que recurrir a exploraciones complementarias.

A veces resulta de utilidad el registro del sueño mediante un diario de un mínimo de 15 días. Con él nos podremos hacer una idea de los patrones de sueño y si los horarios son muy irregulares, si el paciente tiene un patrón monofásico o bifásico (por ejemplo, con siestas prolongadas que compensan escasas horas de sueño nocturno) o si va privado de sueño (algo frecuente en las sociedades actuales con el advenimiento de la tecnología, los horarios sociales y laborales o las propuestas de ocio de 24 horas). Nadie recuerda ya la carta de ajuste de la televisión, pero aquello no fue hace tanto tiempo y nuestro cerebro no se adapta con tanta rapidez.

Los estudios tipo polisomnografía (PSG) en el insomne quedarán limitados a:

1. Sospecha de otros trastornos del sueño.
2. Insomnios de fragmentación con múltiples despertares nocturnos.
3. Resistencia a los tratamientos.
4. Somnolencia diurna excesiva asociada al insomnio*.

En la historia de sueño será crucial el papel informador del compañero. Habrá que interrogar por ronquidos, apneas, conductas anormales, movimientos de extremidades en el sueño o bruxismo. Por ejemplo, de acuerdo con la revista *Continuum lifelong learning in neurology*, en la cefalea tensional e insomnio de conciliación es muy elevada la prevalencia del bruxismo. Es importante considerar factores económicos, sociales, familiares (por ejemplo un divorcio), laborales (por ejemplo un despido) o médicos (por ejemplo una enfermedad o cambio de medicación) que hayan podido influenciar el insomnio. Hemos de explorar el ambiente en el que duerme, considerando si el lugar es tranquilo, con adecuada temperatura y oscuridad, y explorar los hábitos de sueño, como la regularidad de horarios, las siestas, la actividad física (se recomienda que sea a primera hora de la tarde y, en cualquier caso, que se distancie al menos tres horas del sueño), el consumo de estimulantes (cafeína, teína o cacao), la hora y el tipo de alimentos al cenar, si lee, ve la televisión o emplea dispositivos electrónicos en la cama, etc. Habrá que preguntar si se despierta solo o con despertador, y realizar una historia de los tratamientos ensayados hasta la fecha⁴.

La analítica debe incluir fuera de otras cuestiones más específicas que se detallarán más adelante, sobre todo un perfil tiroideo.

A veces puede tener utilidad el recurrir a determinadas escalas de sueño. Las más extendidas son quizás la del Índice de gravedad del insomnio (*ISI, Insomnio Severity Index*) o la del Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (*PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index*). La somnolencia podría ser semicuantificada por la Escala de somnolencia de Epworth (*ESS, Epworth Sleepiness Scale*)⁴.

A veces la actigrafía, que es un medidor de movimientos que el paciente porta colocado en su muñeca durante días o semanas, puede ser de utilidad.

Una pregunta reiterativa y que a veces suscita angustia o dudas en las personas es cuánto debemos dormir. No es raro que aparezca en la consulta una persona satisfecha con su sueño, pero remitida por su pareja por creer que duerme muy poco, ya que solo lo hace por ejemplo seis horas. Si la persona se encuentra a placer con su descanso nocturno y no hay fatiga, no hay caso. Preguntados sobre cuánto deberíamos dormir, muchos especialistas responden que lo suficiente para sentirnos descansados hasta la noche siguiente. Dormimos para poder estar despiertos por el día y, precisamente porque estamos despiertos y activos durante el día, necesitamos dormir. Parece que, al igual que nuestro gasto calórico se relaciona con nuestro metabolismo basal, tenemos una cuota de sueño que deberíamos cumplir. Las medias

Las medias de tiempo necesario de sueño en el adulto joven parecen aproximarse a siete horas y media en días laborales y ocho horas y media en días festivos. No obstante, como decimos, esto son medias.

*Se ha referido que la mayoría de los pacientes con insomnio van cansados, fatigados o con dificultades para la concentración, pero no se duermen durante el día.

de tiempo necesario de sueño en el adulto joven parecen aproximarse a siete horas y media en días laborables y ocho horas y media en días festivos. No obstante, como decimos, esto son medias. Existen personas con patrones de sueño corto (cinco horas) y largo (nueve horas) que no representan nada patológico. Sí que solemos estimar que destinar más de dos horas a dormir en días festivos respecto a días laborales es sinónimo de ir privados de sueño.

Podemos decir que existe un sueño homeostático y un sueño circadiano. El sueño homeostático se relaciona con la vigilia previa y se corresponde con que a medida que acumulamos cansancio, precisamos descansar. Si nos entra sueño tras un esfuerzo o una cierta privación, sobre las 12 horas del mediodía, es por esta presión homeostática. El sueño circadiano, como nos aclara la cronobiología, depende del núcleo supraquiasmático del hipotálamo (nuestro verdadero marcapasos o reloj biológico) y la melatonina.

La edad es el mayor modificador del sueño. Nacemos con un sueño polifásico, que se hará bifásico entre el año y los cinco años de edad, y posteriormente será monofásico. La siesta parece responder más a influencias culturales que fisiológicas, si bien se ha asociado a latitudes tropicales y a los momentos más calurosos del día. Sea como fuere, en la senectud aumentan los despertares y se produce una pérdida de eficacia de los mecanismos que regulan la vigilia y el sueño.

Por otro lado, la mujer tiene una especial idiosincrasia y se van a ir produciendo modificaciones en función de los distintos ciclos hormonales: pubertad, menstruación (donde la frecuencia de trastornos del sueño llega al 50 %), embarazo (donde la frecuencia de trastornos del sueño llega al 75 %), puerperio y menopausia⁵.

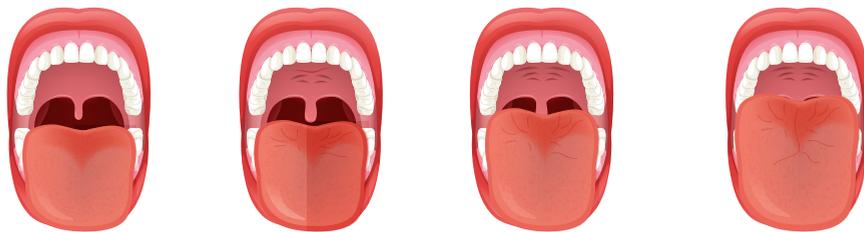
En el capítulo del diagnóstico, lo más importante será excluir otras condiciones médicas que puedan llevar al insomnio. Así, habrá que estar atentos a determinadas enfermedades médicas como una insuficiencia cardíaca con intolerancia al decúbito, una enfermedad por reflujo gastroesofágico, un hipertiroidismo, un Cushing, un Addison, dolor de cualquier origen o una enfermedad de Parkinson.

Asimismo, hay algunos trastornos del sueño que pueden subyacer a un insomnio. Un síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) podría expresarse con despertares frecuentes o nicturia (orinar más de una vez en la noche) que imposibiliten el mantenimiento del sueño. Generalmente asociamos el SAOS al sobrepeso o a la obesidad, pero es de gran utilidad, por su rapidez y rentabilidad, explorar la vía aérea del paciente; en un par de minutos habremos podido pasar la escala de Mallampati (Figura 1), valorar el tamaño amigdalario, reparar si el paladar blando es redundante, si la úvula está alongada, si existe un perfil retrognático, micrognático u otras malformaciones cráneo-faciales, objetivar si la respiración por una u otra narina es dificultosa o medir el perímetro cervical ajustado. Con ello podremos seleccionar a aquellos candidatos a la indicación de un estudio de sueño, tipo poligrafía respiratoria ambulatoria o PSG, y ganaremos en fiabilidad diagnóstica. No debemos asociar la nicturia necesariamente a problemas prostáticos en el varón, y mucho menos a una cistitis intersticial en la mujer. La nicturia es síntoma habitual del SAOS. Se debe a un mayor volumen de

La nicturia es síntoma habitual del SAOS.

Figura 1. Exploración básica de la vía aérea para predecir el riesgo de apneas obstructivas. Los grados III y IV de la escala de Mallampati predicen un riesgo elevado de apneas obstructivas. El tamaño amigdalares se obtiene de visu y se entiende que cuanto mayor tamaño, mayor obstrucción de la vía aérea. El perímetro cervical ajustado se obtiene de medir la circunferencia del cuello en centímetros y sumar los puntos correspondientes, según la presencia de HTA, ronquidos o apneas objetivadas. Con ello, obtenemos una puntuación y la probabilidad estimada de realizar apneas obstructivas. La imagen ilustra un perfil retrognático y la última tabla incluye determinadas características de la vía aérea en las que deberíamos reparar, como la oclusión dentaria, si la úvula está elongada, si la lengua es gruesa o si el paladar blando es redundante.

MALLAMPATI



Grado I Grado II Grado III Grado IV

Clase	Visualización directa, paciente sentado	Imagen laringoscópica
I	Paladar blando, fauces, úvula, pilares	Toda la glotis
II	Paladar blando, fauces, úvula	Comisura posterior
III	Paladar blando y base de úvula	Punta de epiglotis
IV	Solo paladar duro	No se observa estructura glótica

Tomado de: Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desal SP, Waraksa B, Freiberger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429-34.

TAMAÑO AMIGDALAR



1+

2+

3+

4+

PERÍMETRO CERVICAL AJUSTADO (cm)

- +4 si HTA
- +3 si RONQUIDOS
- +3 si APNEAS

PROBABILIDAD ESTIMADA

- < 43 BAJA
- 43-48 INTERMEDIA
- 48 ALTA



- MICROGNATIA O RETROGNATIA
- OCCLUSIÓN DENTARIA
- PERMEABILIDAD NASAL
- MACROGLOSIA RELATIVA O PSEUDOMACROGLOSIA
- ÚVULA ELONGADA
- PALADAR REDUNDANTE

Modificado de: Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29(7):903-8.

Es frecuente que un paciente con síndrome de piernas inquietas consulte más por no poder dormir que por las propias molestias tipo inquietud.

diuresis por la liberación del péptido atrial natriurético que se produce en consonancia con los aumentos de la presión intratorácica, y quizás a la mayor facilidad de percibir la plenitud vesical por los despertares consecutivos a las apneas.

Es frecuente que un paciente con síndrome de piernas inquietas (SPI) consulte más por no poder dormir que por las propias molestias de tipo inquietud. De hecho, entre los criterios diagnósticos vigentes se considera el insomnio de conciliación como una de las tres características clínicas asociadas. Es importante preguntar a todos los insomnes si

tienen algún tipo de molestia de tipo inquietud en piernas, de predominio nocturno y mientras están en reposo, que les obliga a moverlas, levantarse a caminar o tomar baños de agua fría. Si responden positivamente, les indicamos que nos cuenten con sus propias palabras qué sienten, y ello nos llevará a sospechar esta entidad. Prácticamente, la totalidad de los pacientes con SPI comienzan a presentar movimientos periódicos de piernas durante el sueño una vez se duermen y estos podrían contribuir a la fragmentación del sueño. Hay que preguntar si el sueño es tranquilo o inquieto (por ejemplo deshacer las sábanas). La presencia de este nos debería hacer sospechar que el paciente padece apneas o presenta movimientos periódicos de piernas. Estos están presentes en más de la mitad de las personas por encima de los 60 años y pueden verse aisladamente, sin que existan molestias de tipo SPI antes de conciliar el sueño, y sin que tengan el mínimo valor patológico. No obstante, en algunos casos pueden ser los responsables de la fragmentación del sueño o de un sueño poco reparador. Es lo que se conoce como trastorno por movimientos periódicos de piernas. Si tenemos dudas de si las molestias de tipo SPI o el hallazgo de movimientos periódicos de piernas (a un índice superior a 15/h según los criterios) podemos hacer un ensayo con agonistas dopaminérgicos de acción prolongada (por ejemplo rotigotina de 1 a 3 mg), gabapentina o pregabalina. Hemos de recordar que fisiopatológicamente el hierro, ya sea por un mal acceso o por una incapacidad para retenerlo del sistema nervioso central, juega un papel central. La analítica de estos trastornos deberá contar con hemograma, hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina. Los niveles para hacer una prueba terapéutica a largo plazo (la respuesta es lenta pero sostenida) con hierro oral o, como se viene preconizando en los últimos tiempos, intravenoso, son una saturación de transferrina $\leq 17\%$ o una ferritina ≤ 50 $\mu\text{g/l}$. El diagnóstico diferencial del SPI debe contar con el malestar posicional y otros síndromes dolorosos como la artritis (aquí la afectación articular es predominante), las mialgias y las polineuropatías (hay que contar con la distribución distal típica), la insuficiencia venosa periférica (es frecuente fuente de confusión), una rara entidad conocida como *Painful legs and moving toes*, el *Foot tapping* (aquellos movimientos voluntarios y repetitivos de las piernas o de golpeteo de pies que muchas personas tienen y que a veces desesperan a los que los observan), el *Hypnagogic foot tremor* y la acatisia por neurolépticos (que es más generalizada). En aquellos casos de dudas diagnósticas puede recurrirse a la vídeo-PSG, al test de inmovilización sugerida (*SIT, suggested immobilization test*) o al

test de inmovilización sugerida múltiple (*MSIT, multiple suggested immobilization test*). En el primero se coloca al paciente sentado con el tronco a 90° y las piernas estiradas durante una hora. Cada cinco minutos pasamos escalas analógicas para que valoren la intensidad de sus molestias tipo SPI, y controlamos los movimientos periódicos de piernas mediante electromiografía de tibiales anteriores. Debemos evitar distractores y se le pide al paciente que permanezca despierto y sin mover piernas. Se realiza 90 minutos antes de dormir, que es donde suele estar el nadir de las molestias. La sensibilidad es del 82 %. El m-SIT es una variante que se realiza de manera repetitiva durante 60 minutos a las 16, 18, 20 y 22 horas. Aquí la sensibilidad y la especificidad alcanzan el 100 %⁶.

En ciertas ocasiones, el paciente puede referir sacudidas al inicio del sueño como motivo de su dificultad para consolidarlo. Estos podrían ser **movimientos periódicos de piernas**, precisamente si presentan esa periodicidad. Son altamente estereotipados y se prolongan en el tiempo, y más si se acompañan de la sintomatología característica del SPI. Difícilmente serían epilépticas. Las **crisis mioclónicas**, en el contexto de una **epilepsia generalizada genética**, van a acontecer con el adormecimiento o la relajación (por ejemplo postprandial), pero sobre todo lo harán en los despertares. Estos podrán ser nocturnos, matinales (los más característicos) o tras la siesta, y los despertares inducidos serán más facilitadores de estas crisis que los espontáneos. La epilepsia mioclónica juvenil se ha asociado con un cronotipo vespertino (los llamados búhos), que predispondría a la privación de sueño y a la retroalimentación de las crisis⁷.

Ocasionalmente, las **mioclonías hipnagógicas** (*sleep starts*) podrán ser frecuentes, intensas y repetitivas, y llevar a miedo, preocupación, ansiedad e insomnio crónico. Se estima que afectan al 60-70 % de la población. Consisten en una sacudida generalizada, monosegmentaria o polisegmentaria y asimétrica, espontánea o inducida por estímulos, que puede conllevar un grito. Esta se acompaña de un componente sensorial somestésico (sensación de caída y, menos frecuente, dolor o estremecimiento), auditivo (golpeteo o raspado) o visual (luz brillante tipo flash y sueños o alucinaciones hipnagógicas). No siempre se recuerdan. Se piensa que se deben a un estímulo descendente desde el sistema reticular del tronco del encéfalo facilitado por la inestabilidad de la transición vigilia-sueño. Son prominentes en la hiperekplexia hereditaria y pueden aumentar de frecuencia e intensidad por la cafeína y otros estimulantes, el ejercicio o trabajo físico intenso, la privación de sueño o el estrés emocional. A veces pueden llevar a autolesiones o heterolesiones. Las mioclonías hipnagógicas deben ser diferenciadas de las **mioclonías propioespinales al inicio del sueño**⁸. Como su nombre indica, pre-

Las crisis mioclónicas, en el contexto de una epilepsia generalizada genética, van a acontecer con el adormecimiento o la relajación (por ejemplo postprandial), pero sobre todo lo harán en los despertares.

Ocasionalmente, las mioclonías hipnagógicas (*sleep starts*) podrán ser frecuentes, intensas y repetitivas y llevar a miedo, preocupación, ansiedad e insomnio crónico.

Las mioclonías hipnagógicas deben ser diferenciadas de las mioclonías propioespinales al inicio del sueño.

sentan un patrón de progresión propioespinal, con un inicio axial y extensión rostro-caudal a brazos, piernas y cuello, a baja velocidad. Pueden ser idiopáticas o secundarias a una lesión medular. Las primeras se presentarán más en varones adultos. El patrón puede ser variable (flexión/extensión y rítmico/arrítmico). Lo más característico es que acontecen en la relajación que precede al sueño por lo que, si tenemos un

control electroencefalográfico, aún registraremos ritmo α . Desaparecen en cuanto uno se queda dormido o está mentalmente alerta y son más raras en despertares durante la noche o en las mañanas. Llevan al insomnio de conciliación, autolesiones o heterolesiones y no mejoran sin tratamiento, que suele ser electivamente el clonazepam (Tabla I).

Tabla I. Diagnóstico diferencial entre mioclonías propioespinales e hipnagógicas

	Fases	Frecuencia
Mioclonías propioespinales	Relajación próxima al inicio del sueño-vigilia	Tórax, abdomen y cuello
Mioclonías hipnagógicas	Fases iniciales del sueño	1. Uno o pocos segmentos corporales 2. Brazos y piernas primariamente

En el paciente epiléptico los trastornos del sueño son dos veces más prevalentes que en la población general, y se comunican tasas de insomnio de hasta el 52 %.

En el paciente epiléptico los trastornos del sueño son dos veces más prevalentes que en la población general y se comunican tasas de insomnio de hasta el 52 %. Esto no siempre guarda relación con los fármacos antiepilépticos. El 45 % de los niños que inician crisis ya comunican problemas de sueño. No obstante, las tasas de insomnio comunicadas para los distintos fármacos son: carbamacepina 2,2 %, lamotrigina 4,9 a 6,4 %, levetiracetam 4,2 a 6,3 %, topiramato 2,3 %, valproico 3,4 % y vigabatrina 6,6 %. A veces en las epilepsias, sobre todo del lóbulo frontal y en menor medida temporal, nos podríamos encontrar una frecuencia de crisis durante el sueño mayor de la esperada. Las crisis nocturnas podrían expresarse únicamente como despertares paroxísticos y que el paciente no se aperciba. Es por ello que, ante la queja de insomnio de mantenimiento en un paciente epiléptico, debe realizarse una vídeo-polisomnografía⁹.

El insomnio en la enfermedad de Parkinson alcanza cifras de prevalencia del 40-90 %.

El insomnio en la enfermedad de Parkinson alcanza cifras de prevalencia del 40-90 %. En el insomnio de conciliación pueden influir la tendencia a la ansiedad, SPI (que alcanza cifras de prevalencia en la enfermedad de Parkinson del 20-25 % quizás por potenciarse por la medicación dopaminérgica), la presencia de discinesias, un *wearing-off* con emergencia de temblor o rigidez, el efecto estimulante de la amantadina o de

elevadas dosis de agonistas dopaminérgicos, la presencia de trastornos de control de impulsos tipo *punding* en relación a agonistas dopaminérgicos o la desregulación dopaminérgica. Si el insomnio es de mantenimiento, podríamos considerar la acinesia nocturna con dificultad para girarse en la cama, el dolor, los calambres musculares o la nicturia (aquí por hiperactividad vesical). Por último, si el paciente con enfermedad de Parkinson presenta despertar precoz, debemos indagar sobre el estado anímico del paciente o una distonía matinal en *off*. Las apneas, los movimientos periódicos de piernas y el trastorno de conducta de fase REM no suelen causar despertares prolongados.

A veces, las propias pesadillas, si son muy angustiosas, podrían activar al paciente y que no volviese a dormir. Estas van a ser más características de las últimas fases del sueño de movimientos oculares rápidos (*REM, rapid eye movement*), que son las más expresivas y que acontecen bien entrada la madrugada.

Mención aparte merecen los trastornos del ritmo circadiano y su importancia estriba en que si se desconocen pueden ser confundidos con el insomnio. El trastorno por trabajo a turnos se define por la presencia de insomnio o somnolencia diurna excesiva que acontecen de manera transitoria en relación con los esquemas laborales². Es fruto de la desincronización del reloj biológico y de la mala alineación de los ritmos circadianos con los estímulos ambientales. Se relaciona con la edad avanzada, el cronotipo alondra, el estar casado o tener hijos, el consumo de cafeína, elevadas puntuaciones de neuroticismo y baja resistencia física, y guarda una asociación inversa con la actividad física. Aún se discute el mejor sistema de rotación (entre turnos de 12 horas con esquema de rotación rápido y turnos de ocho horas con esquema de rotación lento). Se verá en las variantes de servicio nocturno, de turno permanente de noche y de turno matinal precoz (inicio: 4-7 a. m.). La prevalencia se estima en el 14 % de los trabajadores nocturnos y el 8 % de los turnos de rotación. Las consecuencias serán el insomnio (que lleva a absentismo y trastornos del estado anímico) y la fatiga (que lleva a pérdida de eficiencia, problemas de concentración y reducción de productividad y seguridad laboral)¹⁰. No obstante, en este capítulo, destacan los síndromes de retraso y adelanto de fase, que podrían confundirse con un insomnio. El síndrome de retraso de fase es propio de los jóvenes y consiste en un retraso de las horas de ir a dormir y, por ende, de levantarse, siendo incapaz de dormirse o despertarse a una hora más temprana deseable o convencionalmente aceptable. El problema sobreviene cuando la persona ha de madrugar por motivos académicos o laborales y queda corto de sueño. No debe confundirse con un insomnio de conciliación. El síndrome de adelanto de fase es propio de ancianos, que quieren meterse en la cama muy temprano (por ejemplo, a las 20:00 h) y que a las cuatro de la madrugada ya estarían saciados de sueño, y no debería confundirse con un despertar precoz. Son incapaces de continuar despiertos o dormidos hasta una hora más tardía, deseada o convencionalmente aceptable. El tratamiento va encaminado a la sincronización con melatonina y terapia lumínica. Bajo estas premisas debería efectuarse un desplazamiento de las fases. El

Las apneas, los movimientos periódicos de piernas y el trastorno de conducta de fase REM no suelen causar despertares prolongados.

síndrome de retraso de fase puede ser contrarrestado por la exposición a luz brillante temprano en la mañana y evitando la exposición a la misma en la tarde. De similar manera, la exposición a luz brillante en la tarde debería retrasar el reloj interno y ser eficiente para el síndrome de adelanto de fase. En los últimos años se viene avanzando bastante en el conocimiento de las bases genéticas de la regulación de nuestro reloj biológico. Los genes *Period* (*per*) y *Cryptochrome* (*cry*) serían los genes reloj. Dos proteínas, reloj (*clock*) y ciclo (*cycle*), se unen para formar un dímero. El dímero *clock/cycle* se une al ADN y acelera la transcripción génica para la producción de las proteínas *Period* (*Per*) y *Cryptochrome* (*Cry*). A su vez, *Per* y *Cry* se unen como un complejo que inhibe la actividad del dímero *Clock/Cycle*, enlenteciendo la transcripción de los genes *per* y *cry*, en consecuencia, enlenteciendo la producción de proteínas *Per* y *Cry*. Las proteínas *Per* y *Cry* eventualmente se rompen y liberan al dímero *Clock/Cycle* de la inhibición, con lo que se permite que el ciclo se inicie nuevamente. El ritmo de transcripción de genes, formación de complejos proteínicos, y degradación proteínica, resulta en un ciclo que tarda unas 24 horas en ser completado. A su vez, las células ganglionares de la retina detectan la luz mediante el fotorpigmento melanopsina, y la proyección de sus axones a través del tracto retinohipotalámico libera glutamato en las neuronas del núcleo supraquiasmático. La estimulación glutamatérgica lidera un incremento de transcripción del gen *per*, sincronizando el reloj molecular y el ciclo luz-oscuridad. Ya hay estudios que asocian determinado polimorfismo

del gen *PERIOD3* (*PER3*) con diferencias en la vulnerabilidad a trastornos del sueño en trabajadores a turnos¹. Por último, hemos mencionado un par de veces los distintos cronotipos y es importante conocerlos. Así, tendremos cronotipos alondra (aquellos sujetos con activación máxima al despertar temprano en la mañana), búhos (aquellos sujetos con activación máxima vespertina o nocturna) y colibrís (mixta entre los dos tipos anteriores). El cronotipo alondra parece predisponer a un patrón de sueño más corto y a un *jet lag* social más intenso. Parece que en la infancia todos somos alondra y en la adolescencia algo búhos. Estos cronotipos van a explicar la predisposición a determinados trastornos del ritmo circadiano, como el síndrome de retraso de fase y al insomnio de conciliación.

Los trastornos de ansiedad suelen motivar la dificultad para iniciar el sueño. Los trastornos depresivos motivan insomnios de fragmentación (sobre todo de la segunda mitad de la noche) y/o despertar precoz.

Entre las enfermedades psiquiátricas:

1. Los trastornos de ansiedad suelen motivar dificultad para iniciar el sueño. Por ejemplo, el trastorno obsesivo-compulsivo no es raro que asocie conductas ritualistas del tipo "dejar la casa ordenada" o "rezar innumerables padrenuestros", que le dificulten conciliar el sueño.
2. Los trastornos depresivos motivan insomnios de fragmentación (sobre todo de la segunda mitad de la noche) y/o despertar precoz. Este último subtipo de insomnio probablemente no respondería a los hipnóticos convencionales y podría beneficiarse de la instauración de ISRS u otros antidepresivos con un fin eutimizante. Es por ello crucial

detenerse a valorar el momento de aparición del insomnio y profundizar algo más en las posibles causas del mismo para tratarlo adecuadamente.

3. La fase maníaca de un trastorno bipolar se presentaría con una importante carestía de sueño, fruto de su excesiva actividad mental.
4. El síndrome de estrés postraumático, propio de aquellas personas sometidas a un gran impacto emocional (como una catástrofe natural), asocia episodios de *flashback*, pesadillas y, con frecuencia, insomnio de fragmentación.

Al preguntar por fármacos y/o sustancias estimulantes (muchas de ellas motivo de abuso y/o dependencia) han de contar necesariamente:

- Alcohol, tabaco, café o té.
- Derivados anfetamínicos (extendidos por ejemplo en el trastorno por defecto de atención e hiperactividad).
- Diuréticos tomados cercanos al sueño.
- Hormonas tiroideas.
- Esteroides (por su potencial efecto maníaco).
- Antidepresivos tipo inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO), ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina o bupropión.
- Hipnóticos de vida media corta.
- Efecto rebote de la supresión de hipnóticos.

Es crucial detenerse a valorar el momento de aparición del insomnio y profundizar algo más las posibles causas del mismo para tratarlo adecuadamente.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 52 años, viuda, con antecedentes de hipertensión arterial e histerectomía con doble anexectomía. Consulta por no poder dormir desde hace más de 5 años. Refiere haber consultado en múltiples ocasiones por este problema y haber probado, al menos, pasiflora, valeriana y tres benzodiazepinas distintas. Expresa tristeza, desesperación y pensamientos negativos acerca de que su caso no tendrá solución. Preguntada sobre sus ritmos horarios y los subtipos de insomnio refiere que, aunque tenga sueño antes, se mete en cama en torno a las 24:00 horas «para estar muy cansada». Refiere que al ir subiendo las escaleras de

acceso al dormitorio se siente ansiosa y con palpitaciones, «pensando en si esa noche se dormirá pronto». Muchas noches logra dormirse antes de las dos horas. Otras noches no. Cuanto más tiempo transcurre, más nerviosa se pone, le asalta la idea de que tiene que madrugar a la mañana siguiente y que su día, sentada en la oficina, «será terrible y no rendirá». Una vez consigue dormirse, se despierta varias veces por noche. A veces hasta cuatro. Una de estas será para ir a orinar. A pesar de todo ello, los últimos dos años no consigue dormir más allá de las seis horas. Se despierta y ya no se duerme más. Su despertador debería sonar a las siete horas. Durante el día «va muerta, cansada, pero no es capaz de relajarse para dormir». A veces intenta dar una cabezada tras el almuerzo pero ni ahí lo consigue. Y así noche tras noche. No se sabe roncadora. Duerme sola. Preguntada por si nota alguna sensación incómoda en las piernas por las noches antes de ir a dormir, que le obligue a masajearse las mismas, a levantarse a caminar o a darse baños de agua fría, responde que sí. Le decimos entonces que nos especifique tales molestias. Refiere que «es una inquietud, una desesperación, que le recorre ambas piernas y que a veces estas le dan hasta saltos». Se inicia sobre las 22 horas, tras sentarse después de la cena. Cree que su sueño es inquieto porque la cama aparece totalmente desvestida. Desconoce si en su familia hay personas con sensaciones parecidas. Ella ya presentó estas molestias en los embarazos de sus dos hijas y las arrastra desde hace más de cinco años. Tomó suplementos de hierro en el segundo de los embarazos. Realizamos un estudio de metabolismo del hierro que nos arroja el resultado de una ferritina en 11 ng/ml y una vídeo-polisomnografía (PSG) que registra un sueño de baja eficiencia (62 %), a expensas de un retraso en la conciliación/consolidación, y muy fragmentado fundamentalmente por la presencia de 53 movimientos periódicos de piernas por hora. Pactamos con la paciente retomar la hora suya habitual de ir a dormir, que siempre fue a las 23:00 horas. Decidimos instaurar un tratamiento con melatonina de liberación prolongada* tomada a las 21:00 horas (tras cenar y siempre a la misma hora), gabapentina hasta dosis de 900 mg, tomados a las 21:30 horas y suplementos de hierro oral. La explicamos que ha de tener un poco más de paciencia y que si en el siguiente mes no mejora el componente de despertar precoz, es posible que iniciemos algún tipo de tratamiento antidepresivo: posiblemente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un dual, porque sobre el papel podrían agravar el síndrome de piernas inquietas, que ya estaríamos tratando. Dejamos abiertas las opciones de probar agonistas dopaminérgicos o hierro intravenoso según la evolución de las molestias en piernas. La paciente debe permanecer el menor tiempo posible despierta en la cama, debe tratar de exponerse todos los días a una hora de luz ambiental hacia las ocho horas y debe realizar actividad física aeróbica, simplemente caminar unos 45-60 min, a primera hora de la tarde. Las molestias de las piernas desaparecen en los primeros días y mejora sustancialmente la conciliación y la calidad del sueño, poco a poco va mejorando su estado anímico, y el despertar precoz. Nos refiere que «es otra persona».

*Indicación terapéutica de melatonina de liberación prolongada 2 mg: indicada, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

Discusión

Nuestra paciente cumplía criterios de un síndrome de piernas inquietas (SPI) en relación con ferropenia.

No había un acompañante que nos diese información sobre qué ocurría en el sueño.

La no existencia de nicturia ni de somnolencia diurna excesiva no iban a favor de la existencia de un síndrome de apneas obstructivas del sueño. Los pacientes con insomnio tienen tendencia a una activación psicológica y somática excesiva (hiperarousal), que motiva que no se relajen ni para el sueño diurno. Si un paciente con insomnio, sobre todo de fragmentación o mantenimiento, presenta una desproporcionada tendencia a dormirse con facilidad en el día, hemos de sospechar la existencia de apneas obstructivas u otros factores (distintos del insomnio) que estén afectando a la calidad del sueño.

Era de esperar que en la vídeo-PSG nos encontrásemos con movimientos periódicos de piernas intensos y frecuentes, pues son prácticamente universales en el SPI.

Los límites de ferritina sérica en estos casos se sitúan en 50 ng/ml, por lo que no hemos de esperar que nos salte el aviso en los parámetros que conceden los laboratorios, que suelen dar unos márgenes muy amplios (por lo general de 7-11 ng/ml).

Secundariamente había asociado un componente de insomnio psicofisiológico que explicaba una ansiedad anticipatoria solo por el hecho de tener que meterse en la cama.

Y terciariamente, y fruto de una vida muy condicionada que fue minando su ánimo, había asociado un componente de despertar precoz, que es el propio de los bajos estados de humor.

La resolución del SPI y la ruptura del círculo vicioso que retroalimenta los insomnios, con componentes de conciliación y secundariamente despertar precoz, fue de gran ayuda para esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6(2):97-111.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3.^a ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 5.^a ed. (DSM-5). Arlington (VA), Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. Martín Águeda B. Diagnóstico del insomnio: historia clínica y exploraciones complementarias. En: Martínez Hernández J, Lozano Olivares J. Pautas de actuación y seguimiento: insomnio. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en la persona; 2016. (Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>).

5. Pérez Díaz H. El sueño a lo largo de la vida. En: Martínez Hernández J, Lozano Olivares J. Pautas de actuación y seguimiento: insomnio. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en la persona; 2016. (Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>).
6. Poza Aldea JJ, Sansa Fayos G, Pujol Sabaté M, Puertas Cuesta FJ, Iranzo de Riquer A, García Borreguero D. Síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Willis-Ekbom. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño; 2013.
7. Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenil myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 2):111-4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00707.x.
8. Montagna P, Provini F, Vetrugno R. Propriospinal myoclonus at sleep onset. *Neurophysiol Clin* 2006;36(5):351-5. DOI: 10.1016/j.neucli.2006.12.004
9. Glauser T, Jain S. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014;5(1):26-37. DOI: 10.1111/epi.12478.
10. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Wals JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004;27(8):1453-62.
11. Cheng P, Tallent G, Burgess HJ, Tran KM, Roth T, Drake CL. Daytime Sleep Disturbance in Night Shift Work and the Role of PERIOD3. *J Clin Sleep Med* 2018;14(3):393-400. DOI: 10.5664/jcsm.6984.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3.ª ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Martínez Hernández J, Lozano Olivares J. Pautas de actuación y seguimiento: insomnio. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en la persona; 2016. (Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>).



Tratamiento del insomnio

DR. JUAN JOSÉ POZA ALDEA

Servicio de Neurología. Hospital Universitario
Donostia. San Sebastián

Capítulo 5. Tratamiento del insomnio

OBJETIVOS DOCENTES

En el presente capítulo aprenderemos:

- El abordaje inicial del paciente con insomnio, aplicando las medidas de higiene de sueño.
- Las medidas de tratamiento no farmacológico basadas en las normas de terapia cognitivo-conductual y de restricción del tiempo en la cama.
- Las características y utilidades de los diferentes fármacos que pueden ser útiles para el tratamiento del insomnio.
- Aspectos a considerar en el tratamiento del insomnio en poblaciones especiales.

1. INTRODUCCIÓN

El insomnio es una patología frecuente que se nos puede presentar en nuestro quehacer como neurólogos como tal o, a menudo, como un factor precipitante o agravante de múltiples patologías, como migraña o epilepsia, o como síntoma comórbido en enfermedades neurodegenerativas. Abordarlo y tratarlo específicamente puede ser fundamental para controlar el trastorno por el que nos consulta el paciente y mejorar su calidad de vida.

2. ABORDAJE DEL PACIENTE CON INSOMNIO

La primera medida será siempre revisar, con la ayuda del diario, las medidas de higiene de sueño:

1. Acostarse y levantarse aproximadamente a la misma hora, sin transgredirla en más de una hora.
2. Evitar las cenas copiosas. Idealmente se evitará beber alcohol, bebidas cafeinadas y bebidas gaseosas por la tarde y, sobre todo, con la cena o después de cenar. El estómago distendido por comida o por gas dificulta conciliar y fragmenta el sueño. El alcohol induce somnolencia, pero luego fragmenta el sueño.

La primera medida será siempre revisar, con la ayuda del diario, las medidas de higiene de sueño.

3. Ordenar los fármacos que tome el paciente por cualquier motivo desde una perspectiva circadiana. Los fármacos estimulantes, como corticoides o psicofármacos de acción excitante, así como los inhibidores de la secreción de melatonina, como los betabloqueantes, se pautarán por la mañana o al mediodía, mientras que los que tengan acción sedante se situarán próximos a la hora de acostarse.
4. Mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir (temperatura templada, buena ventilación, ausencia de ruidos, evitar puntos de luz o no tener aparatos electrónicos encendidos en la habitación).
5. Dejar un periodo de desconexión antes de dormir de, al menos, una hora, en el que se realizará una actividad relajante, con una luz tenue. Es conveniente establecer una rutina de sueño, repitiendo día a día el programa que transmite a nuestro cerebro el mensaje de que nos preparamos para ir a dormir.
6. Realizar ejercicio a lo largo del día, pero no en las dos horas previas a acostarse, para evitar la sobrestimulación inducida por la actividad física y el aumento de temperatura corporal que provoca.
7. Evitar las siestas de más de media hora, con el fin de no alterar el proceso homeostático del sueño.

Además, en una entrevista dirigida con el paciente y su compañero de cama, valoraremos la presencia de posibles factores que puedan alterar la calidad de sueño, como ronquidos, apneas, despertares asfícticos, nicturia, movimientos periódicos de miembros, malestar en las piernas que obliga a moverlas, regurgitación ácida o trastornos del ánimo, y revisaremos los fármacos que toma el paciente con cualquier indicación¹.

Comprobado que las medidas de higiene de sueño se cumplen adecuadamente, y descartados posibles factores disruptores, el siguiente paso será establecer un tratamiento individualizado del insomnio que presenta el paciente. Para ello disponemos de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Generalmente, al menos al principio, deberemos combinar ambas. Las primeras exigen una mayor dedicación y dan resultados más diferidos, pero resultan fundamentales para el control a largo plazo. Las segundas tienen un efecto más inmediato y exigen menos esfuerzo, pero debemos verlas como una ayuda transitoria mientras restauramos el sueño gracias a las no farmacológicas.

Comprobado que las medidas de higiene de sueño se cumplen adecuadamente, y descartados posibles factores disruptores, el siguiente paso será establecer un tratamiento individualizado del insomnio que presenta el paciente. Para ello disponemos de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Generalmente, al menos al principio, deberemos combinar ambas. Las primeras exigen una mayor dedicación y dan resultados más diferidos, pero resultan fundamentales para el control a largo plazo. Las segundas tienen un efecto más inmediato y exigen menos esfuerzo, pero debemos verlas como una ayuda transitoria mientras restauramos el sueño gracias a las no farmacológicas.

Disponemos de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Generalmente deberemos combinar ambas. Las primeras exigen una mayor dedicación y dan resultados más diferidos; las segundas tienen un efecto más inmediato y exigen menos esfuerzo, pero debemos verlas como una ayuda transitoria mientras restauramos el sueño gracias a las no farmacológicas.

3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

Básicamente, trata de corregir los factores perpetuantes del insomnio, rompiendo el círculo vicioso al que llevan, para restaurar el sueño normal del individuo. La terapia mejor estudiada y con resultados más estables es la cognitivo-conductual. Se basa en una serie de medidas que buscan establecer un reflejo condicionado de la cama con el sueño. Entre estas están:

1. **Establecer una hora para levantarse todos los días y cumplirla.** No podemos decidir la hora a la que nos dormimos, pero sí la de despertar. Por tanto, este será el punto cero en el que pongamos en hora nuestro reloj biológico. La hora de levantar se debe respetar con independencia de la calidad de sueño nocturno. Prolongar el tiempo en la cama cuando la noche ha sido mala debilita el mecanismo homeostático que nos haría dormir con más facilidad la noche siguiente.
2. **Acostarse por la noche cuando se tenga sueño.** Irse a la cama sin sueño es dar la oportunidad a que se establezca una situación de angustia por el deseo de conciliar el sueño, intentando dormir voluntariamente. El sueño debe venir solo, y lo obtendremos peor cuanto más nos empeñemos en conseguirlo. Por eso, es mejor esperar a que llegue la somnolencia realizando una actividad relajante fuera de la habitación, e ir a la cama cuando ya se esté preparado para dormir.
3. **Evitar realizar en la cama actividades diferentes del sueño y del sexo.** No es aconsejable leer o ver la televisión en la cama si se tienen problemas de sueño, porque lo que queremos enseñar a nuestro cerebro es que a la cama se va a dormir.
4. **Si no se consigue dormir en un plazo razonable (20-30 minutos) es mejor levantarse y realizar una actividad relajante, a poder ser en penumbra y sin luz dirigida directamente a los ojos (evitar ordenadores, tabletas, teléfonos...) fuera de la habitación.**
5. **Restringir el tiempo en cama.** Permanecer en la cama más tiempo del que dormimos no nos va a hacer dormir más y, aún menos, conseguir un sueño de calidad. Por eso, hemos insistido en que no se debe violar la hora acordada para levantarse y prolongar el tiempo en la cama por la mañana después de una mala noche. Por el mismo motivo, no es aconsejable acostarse demasiado pronto. Lo ideal es hacer un cálculo aproximado de las horas que se están durmiendo cada noche y establecer como hora para acostarse la resultante de restar a la hora de levantarse ese número de horas. En general, no es aconsejable restringir el tiempo en cama a menos de 5 horas.
6. **Retirar la presión temporal.** Es mejor no tener relojes visibles en la habitación. Ver que se acerca la hora de levantarse solo lleva a una situación de ansiedad por el poco tiempo que queda para dormir, lo que no favorece en absoluto que se coja el sueño.
7. **Evitar llevarse los problemas a la cama o empezar a planificar el día siguiente antes de dormir.** Es mejor planificar otro momento del día para llevar a cabo estas tareas para no estar dándoles vueltas mientras se intenta dormir.
8. **Desdramatizar el efecto de una mala noche.** A menudo, las personas del entorno cercano no son capaces de apreciar grandes diferencias en el rendimiento del paciente después de una mala noche que ocurre de forma esporádica. Perder el miedo a las consecuencias de no dormir una noche permite esperar el sueño en un estado más relajado y que este ocurra más fácilmente.

El tratamiento no farmacológico trata de corregir los factores perpetuantes del insomnio, rompiendo el círculo vicioso al que llevan, para restaurar el sueño normal del individuo.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

Para el tratamiento farmacológico, disponemos de multitud de fármacos. La elección de uno u otro en un paciente concreto deberá tener en cuenta características del fármaco y del sujeto.

Multitud de medicaciones, con mecanismos de acción diversos, pueden utilizarse para inducir sueño. La elección de un fármaco en un paciente concreto deberá tener en cuenta características del fármaco (latencia y duración de su efecto, riesgo de dependencia y tolerancia, características farmacocinéticas y posibilidades de interacción con otros fármacos que tome el paciente) y del sujeto (edad, patología médica y psiquiátrica concomitante, características del insomnio, tipo de actividad diurna)². En general, si lo que predomina es una dificultad para la conciliación del sueño, preferiremos un fármaco de acción rápida y corta; si es más bien un problema de mantenimiento, un fármaco de acción más prolongada, teniendo en cuenta la posibilidad de sedación matutina. Las Tablas I y II recogen los fármacos a usar en uno u otro caso y sus características. En caso de patología psiquiátrica concomitante, un fármaco con acción ansiolítica o antidepressiva puede resultar más adecuado.

de acción rápida y corta; si es más bien un problema de mantenimiento, un fármaco de acción más prolongada, teniendo en cuenta la posibilidad de sedación matutina. Las Tablas I y II recogen los fármacos a usar en uno u otro caso y sus características. En caso de patología psiquiátrica concomitante, un fármaco con acción ansiolítica o antidepressiva puede resultar más adecuado.

Tabla I. Fármacos que pueden ser de utilidad en insomnio de conciliación

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	Vida media
Triazolam (Halcion®)	0,25 mg 0,125 mg en ancianos	Rápido	1,5-5,5 h
Brotizolam (Sintonal®)	0,25 mg 0,125 mg en ancianos	Rápido	3-8 h
Zopiclona (Limovan®)	7,5 mg 3,75 mg en ancianos	Muy rápido	3,5-6 h
Zolpidem (Stilnox®)	10 mg 5 mg en ancianos	Muy rápido	Alrededor de 3 h
Melatonina de liberación prolongada (Circadin®)	2 mg	Intermedio-lento	3,5-4 h*

Además de los medicamentos utilizados para la inducción del sueño resumidos en la tabla anterior, existen en el mercado diversos complementos alimenticios que contienen melatonina de liberación inmediata en dosis inferiores a 2 mg (por tanto, son dosis inferiores a la melatonina medicamento). Estos complementos podrían ser útiles en la inducción al sueño (pero no para el mantenimiento), aunque los complementos alimenticios no disponen de ensayos clínicos que permitan confirmarlo.

Tabla II. Fármacos que pueden ser de utilidad en insomnio de mantenimiento o mixto*

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	Vida media
Loprazolam (Somnovit®)	1 mg 0,5 mg en ancianos	Rápido	8 h
Lormetacepam (Noctamid®, Loramet®)	1-2 mg 0,5-1 mg en ancianos	Rápido	10 h
Loracepam (Orfidal®)	0,5-1 mg	Intermedio	12-16 h
Melatonina de liberación prolongada (Circadin®)	2 mg	Intermedio-lento	3,5-4 h*
Trazodona (Deprax®)*	50-100 mg	Intermedio-lento	5-9 h
Amitriptilina (Tryptizol®)*	25 mg x 2 compr. (dosis inicial) 10-25 mg/d en ancianos	Intermedio-lento	25 h aprox.
Mirtazapina (Rexer®)*	15-30 mg	Intermedio-lento	20-40 h
Pregabalina (Lyrica®, Gatica®)*	75-150 mg	Lento	6 h

*Insomnio mixto: se dan las características del insomnio de conciliación y de mantenimiento.

*El sistema de liberación prolongada permite que Circadin® tenga una duración de 8 h.

*Insomnio es una indicación no incluida en su ficha técnica.

4.1. Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas (BDZ) constituyen el grupo farmacológico más utilizado para el tratamiento del insomnio³. Actúan modulando el canal GABA_A, uniéndose de forma no selectiva en dos receptores: omega 1 y omega 2. El receptor omega 1 es el responsable de la acción sedante. El omega 2 tiene relación con su acción ansiolítica, lo que puede tener especial interés en casos de insomnio asociado a ansiedad. Además del efecto sedante-hipnótico y ansiolítico, las benzodiacepinas tienen efectos amnésicos, miorelajantes y antiepilépticos. El predominio de uno u otro efecto depende de los radicales que se unen al anillo benzodiacepinínico central, común a todas ellas.

Las benzodiacepinas reducen la latencia de sueño, aumentan el tiempo total de sueño y disminuyen el número de despertares en pacientes con insomnio. La arquitectura del sueño se altera, de modo que aumenta el porcentaje de sueño N2 y disminuye la cantidad de sueño N3 y REM.

Aunque todas tienen un mecanismo de acción común, las diferencias en su vida media condicionan tiempos de latencia y duración del efecto distintos. Según esta característica, serán más apropiadas para uno u otro tipo de insomnio. Podemos clasificarlas en tres grandes grupos:

1. Vida media corta (menos de 6 horas): midazolam, triazolam, brotizolam, bentacepam, clotiacepam.
2. Vida media intermedia (8-24 horas): bromacepam, loracepam, lormetacepam, loprazolam, alprazolam.
3. Vida media larga (más de 24 horas): diacepam, fluracepam, cloracepato, clonacepam, ketazolam, quacepam.

Las benzodiacepinas tienen acción simultánea hipnótica y ansiolítica, lo que puede ayudar en casos de ansiedad comórbida. Las de vida media corta pueden ocasionar trastornos de memoria, y las de vida media larga somnolencia diurna.

Aunque en general son fármacos bien tolerados, en ocasiones pueden provocar efectos secundarios importantes, que se relacionan con su vida media. Las de vida media corta pueden provocar una ansiedad de rebote matutina y cuadros de amnesia anterógrada transitoria. Las de vida media intermedia, y sobre todo larga, se asocian a sedación diurna, que puede ser causa de accidentes de tráfico o laborales y de caídas en pacientes mayores. Debido a su efecto depresor respiratorio, se deben utilizar con especial cuidado en pacientes con patología pulmonar previa, con síndrome de apneas obstructivas de sueño (SAHS) y con síndrome de obesidad-hipoventilación.

Aunque potencialmente podría desarrollarse tolerancia a su efecto, lo cierto es que la mayoría de los pacientes que las toman de forma crónica, incluso durante años, no tienden a incrementar la dosis. Sí que pueden causar dependencia, de modo que la supresión brusca, especialmente tras un tratamiento prolongado más allá de dos semanas, induce un síndrome de abstinencia con ansiedad, irritabilidad, acatisia, temblor, insomnio o incluso agitación y cuadros confusionales. Este síndrome de abstinencia es más marcado con las BDZ de vida media más corta. Para evitarlo, es recomendable hacer una retirada muy progresiva de estas medicaciones, reduciendo entre un 10 y un 25 % de la dosis diaria cada 2-3 semanas. Si el paciente está tomando una benzodiacepina de vida media corta, sustituirla por otra de vida media más larga a dosis equivalente y hacer la retirada con esta última también puede ayudar a evitar el síndrome de abstinencia.

4.2. Agonistas del receptor omega 1 o hipnóticos Z

En este grupo se incluyen dos fármacos: zopiclona y zolpidem. Su acción viene mediada por la interacción con el receptor omega 1 del canal de GABA. En este sentido, actúan igual que las BDZ, pero carecen de su actividad ansiolítica, antiepiléptica y miorelajante.

Los hipnóticos Z inducen el sueño por el mismo mecanismo que las benzodiacepinas, pero carecen de acción ansiolítica. Pueden ocasionar conductas anormales durante el sueño y disminuyen la capacidad de reflejos durante el día.

Ambos tienen un inicio de acción muy rápida y una duración de efecto corto, por lo que son especialmente eficaces para inducir el sueño y tratar el insomnio de conciliación. Pueden ser útiles como medicación de rescate, dejando la pastilla en la mesilla y tomándola solo en el caso en que no se consiga dormir. Es recomendable tomarlos ya en la cama para evitar accidentes como consecuencia del inicio de la sedación antes de que el paciente llegue a acostarse. Inducen un sueño con una arquitectura que se asemeja a la del sueño fisiológico, aunque con una ligera disminución de la cantidad de sueño REM.

A pesar de su corta vida media, pueden provocar somnolencia diurna o amnesia matutina. No obstante, tienen menos repercusión cognitiva que las BDZ. La zopiclona puede causar disgeusia. Con zolpidem se han descrito casos de inducción o agravamiento de sonambulismo o conductas anormales durante el sueño (como sexosmias o síndrome de la cena durante el sueño). También se pueden producir cuadros de confusión, hiperexcitabilidad, desinhibición e, incluso, síntomas psicóticos después de tomar la pastilla. No provocan dependencia y su supresión no induce un síndrome de abstinencia⁴.

4.3. Melatonina

La melatonina es una hormona sintetizada a partir de la serotonina, fundamentalmente por la glándula pineal, pero también por la retina y el tracto gastrointestinal. Su secreción sigue un ritmo circadiano, de modo que se inicia cuando empieza a decaer la luz y alcanza el máximo hacia las 3-4 de la mañana. Posteriormente va disminuyendo hasta desaparecer durante el día. La estimulación luminosa de la retina, principalmente por la gama azul, inhibe su secreción.

La melatonina induce y mantiene el sueño en los animales diurnos, como el hombre, mientras que en los animales nocturnos, como los ratones, induce vigilia. En humanos, acorta la latencia de sueño, mejora su continuidad y no modifica su arquitectura, por lo que puede ser útil en el tratamiento del insomnio. Además, es un sincronizador del ritmo circadiano, por lo que puede ser útil para el control de los trastornos de fase, (avance o retraso de fase, síndrome de trabajador a turnos, alteración de sueño en invidentes, etc.). La secreción de melatonina disminuye con la edad, de modo que su déficit puede estar relacionado con la peor calidad de sueño de los ancianos.

La melatonina se absorbe rápidamente, alcanzando el pico de dosis a los 20-30 minutos. Su biodisponibilidad es baja, entre el 3 y el 33 %, debido a un importante efecto de primer paso hepático, variable de unos individuos a otros, dependiendo de su dotación farmacogenética. Tiene una vida media de unos 40-60 minutos; esto supone que, administrada al acostarse, para las 3-4 de la mañana, cuando debería producirse su pico fisiológico, está ausente. Para evitar este inconveniente, se ha desarrollado una forma galénica de liberación prolongada 2 mg, que reproduce la curva fisiológica de la secreción de melatonina. Circadin[®], la única melatonina de liberación prolongada aprobada por la EMA para el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años, libera este neurotransmisor de forma sostenida, manteniendo niveles plasmáticos durante 8-10 horas.

La melatonina tiene un buen perfil de seguridad, no provoca somnolencia diurna y no induce dependencia.

La melatonina es un neurotransmisor fisiológico que induce y mantiene el sueño a la vez que regula el ritmo circadiano.

4.4. Antidepresivos sedantes

Aunque sin indicación formal para el tratamiento del insomnio, varios antidepresivos sedantes se utilizan ampliamente para tratar tanto para el insomnio asociado a depresión como insomnios idiopáticos. En general, tienen un inicio de acción lenta y una duración de efecto prolongado, por lo que son más útiles para tratar el insomnio de mantenimiento o los problemas de despertar precoz. Al igual que las BDZ, inducen un sueño con arquitectura modificada, con disminución de la cantidad de sueño profundo y REM.

Los antidepresivos sedantes pueden resultar de especial utilidad en caso de insomnio asociado a depresión.

Los más utilizados en este campo son:

1. **Trazodona:** prácticamente solo se utiliza como sedante, porque su acción antidepresiva es muy limitada. Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, sequedad de boca, hipotensión ortostática y somnolencia diurna. Entre sus efectos secundarios más serios, se incluyen el priapismo y las arritmias auriculares o ventriculares. No parece inducir dependencia ni tolerancia.
2. **Amitriptilina:** su principal inconveniente son sus efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, retención urinaria, estreñimiento, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardíaco, confusión), que limitan su uso, especialmente en ancianos. También provoca aumento de peso.
3. **Mirtazapina:** su principal efecto secundario es el aumento del apetito y de peso. También es un bloqueante moderado de receptores muscarínicos, por lo que puede ocasionar síntomas anticolinérgicos, como sequedad de boca.

4.5. Antiepilépticos sedantes

Fundamentalmente la gabapentina (300-600 mg) y pregabalina (75-150 mg) en toma única con la cena. Tienen un efecto ansiolítico y sedante, más marcado en el caso de la pregabalina. No acortan sustancialmente la latencia de sueño, pero sí mejoran su mantenimiento, aumentando la cantidad de sueño N3 sin modificar el sueño REM. Su mecanismo fundamental de acción antiepiléptica resulta de la modulación de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, pero su efecto hipnótico podría deberse a una estimulación de la síntesis de GABA. Al inicio de tratamiento puede provocar sensación de mareo, ataxia y somnolencia diurna. Para disminuir en lo posible estos efectos secundarios, es recomendable empezar con dosis bajas y hacer un escalado progresivo de dosis hasta la dosis mínima eficaz. A medio plazo puede provocar edemas en piernas y aumento de peso. Son farmacocinéticamente limpios, pues no se unen a proteínas plasmáticas y se eliminan directamente por el riñón, de modo que no modifican el metabolismo hepático y su eliminación no se modifica por la acción de otros fármacos.

Otros fármacos, como los antiepilépticos o neurolépticos sedantes, se deben considerar de tercera línea. Pueden ser útiles en insomnios muy refractarios.

4.6. Neurolépticos sedantes

Tienen utilidad en insomnio comórbido asociado a trastornos psicóticos. Mejoran la cantidad y calidad subjetiva de sueño, disminuyendo el número de despertares. Inducen un sueño con mayor porcentaje de sueño N2 y N3 y menor cantidad de sueño N1 y REM. Su efecto hipnótico probablemente viene mediado por su antagonismo H1, aunque el bloqueo de receptores 5-HT_{2C} también puede contribuir⁵. Los más utilizados son la olanzapina y la quetiapina.

5. TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN POBLACIONES ESPECIALES

5.1. Insomnio en niños y adolescentes

Aunque se podría pensar que el insomnio es excepcional a estas edades y que solo nos lo encontraríamos como una comorbilidad en pacientes con psicopatología, lo cierto es que las malas prácticas de higiene de sueño están propiciando un incremento preocupante de su incidencia. Las técnicas de terapia cognitivo-conductual, junto con la educación parental, serán las piedras angulares del tratamiento. Los fármacos hipnóticos no tienen indicación aprobada en estas edades. La melatonina, aun careciendo de indicación formal, podría considerarse como la medida farmacológica de elección, dado su excelente perfil farmacopatológico⁶. En Europa ha sido aprobada recientemente melatonina de liberación prolongada (1 mg, 5 mg), un medicamento para el tratamiento del insomnio (dificultad para dormir) en niños y adolescentes (2-18 años) con Trastorno del Espectro Autista y síndrome Smith-Magenis, una condición que puede conducir a dificultades de aprendizaje⁷. Este fármaco, por el momento, no está disponible en España. En cuanto a las benzodiacepinas, la única utilizada con relativa frecuencia en niños ha sido el clonacepam, dada su utilidad en el tratamiento de las parasomnias. Los antihistamínicos, que se tienden a considerar como fármacos poco potentes, y por ello más seguros, realmente son poco aconsejables por su tendencia a inducir ganancia de peso y su escasa eficacia.

En el insomnio de niños o adolescentes, las técnicas de terapia cognitivo-conductual, junto con la educación parental, serán las piedras angulares del tratamiento. Los fármacos hipnóticos no tienen indicación aprobada en estas edades.

5.2. Insomnio durante el embarazo

El embarazo es una circunstancia especialmente favorecedora de insomnio, especialmente durante el tercer trimestre. Dado el potencial efecto nocivo sobre el feto de los fármacos, se deben primar especialmente las medidas de terapia cognitivo-conductual.

No se ha reportado un incremento de riesgo de malformaciones asociado al uso de benzodiacepinas ni al de agonistas del receptor omega. No obstante, dado que se acumulan en los tejidos fetales, su administración en el último trimestre puede favorecer la aparición de complicaciones obstétricas o neonatales, por lo que se desaconseja especialmente su utilización en este periodo. Los antidepresivos sedantes, con excepción de la paroxetina, tampoco parecen asociarse a un riesgo teratogénico, pero la experiencia es demasiado limitada como para ser contundente. Los recién nacidos pueden presentar un cuadro transitorio de temblor, irritabilidad y trastornos de sueño, manifestación de un síndrome de abstinencia al fármaco al que han estado expuestos

Durante el embarazo, dado el potencial efecto nocivo sobre el feto de los fármacos, se deben primar especialmente las medidas de terapia cognitivo-conductual.

dentro del útero⁸. Lo mismo ocurre con los antipsicóticos. No se ha reportado un incremento de malformaciones con su uso durante el embarazo, pero el recién nacido puede experimentar un síndrome de abstinencia⁹.

Hay una cierta permisividad hacia el uso de melatonina, dado que puede obtenerse sin prescripción médica y que, al ser una sustancia natural, sintetizada por la propia mujer, se considera inocua. No obstante, su administración farmacológica en animales de laboratorio se ha asociado a prolongación de la gestación, bajo peso y aumento de la mortalidad de las crías, lo que supone una bandera roja frente a su uso en esta situación¹⁰.

En el insomnio de la mujer perimenopáusica, la primera medida terapéutica será revisar la higiene de sueño y aconsejar medidas de terapia cognitivo-conductual. La terapia hormonal sustitutiva puede ser útil para controlar los fenómenos vasomotores y los cambios de ánimo. Los inhibidores de recaptación de serotonina o de serotonina y noradrenalina, de acción sedante, pueden ser también útiles.

En el insomnio del anciano, la administración de 2 mg de melatonina de liberación prolongada entre una y dos horas antes de la hora de acostarse, es eficaz para mejorar la calidad de sueño nocturno y de vigilia diurna, sin efectos secundarios importantes. Otros fármacos deben usarse con cuidado, dada la mayor susceptibilidad a efectos secundarios en esta población, en la que, además, tienen una trascendencia especial.

5.3. Insomnio en la mujer perimenopáusica

El insomnio aparece frecuentemente coincidiendo con las irregularidades menstruales. Las causas son múltiples. Además de las alteraciones de sueño que acompañan a la edad, en este momento son frecuentes los trastornos de ánimo que también alteran la calidad de sueño. Por otro lado, muchas mujeres presentan eventos vasomotores, con episodios de sudoración y acaloramiento, que son más frecuentes por la noche¹¹.

La primera medida terapéutica será revisar la higiene de sueño y aconsejar medidas de terapia cognitiva-conductual. La terapia hormonal sustitutiva puede ser útil para controlar los fenómenos vasomotores y los cambios de ánimo. Los inhibidores de recaptación de serotonina o de serotonina y noradrenalina, de acción sedante, pueden ser también útiles¹². En un estudio, la gabapentina revirtió los fenómenos vasomotores y mejoró la calidad de sueño en mujeres perimenopáusicas¹³. Las isoflavonas de soja también fueron eficaces en ensayos clínicos para reducir los síntomas perimenopáusicos y mejorar los trastornos de sueño asociados. Circadin[®] dispone de evidencia clínica en mujeres perimenopáusicas con insomnio¹⁴.

5.4. Insomnio en el anciano

Los problemas para iniciar y mantener el sueño se incrementan progresivamente con la edad. La disminución en la producción de melatonina ocasiona una tendencia al adelanto de fase, despertar precoz y disminución del número de horas de sueño. La administración de 2 mg de melatonina de liberación prolongada entre una y dos horas antes de la hora de acostarse ha demostrado, en ensayos clínicos realizados en mayores de 55 años, ser eficaz para mejorar la calidad de sueño nocturno y

de vigilia diurna, sin efectos secundarios importantes^{15,16}. Las benzodicepinas también pueden ser útiles, pero se asocian a mayor sedación diurna y a riesgo de caídas en individuos de estas edades. Los fármacos antidepresivos, antipsicóticos y antihistamínicos, que habitualmente asocian acción anticolinérgica, pueden inducir cuadros confusionales, retención urinaria o estreñimiento pertinaz, especialmente importantes en personas mayores.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 38 años* acude a la consulta solicitando que se le dé algo efectivo para dormir. En la actualidad está en tratamiento con mirtazapina 45 mg con la cena, olanzapina 10 mg una hora antes de acostarse y zolpidem 10 mg al acostarse, con lo que, según refiere, apenas consigue dormir más de 3-4 horas por noche. Con anterioridad ha tomado trazodona hasta 150 mg, diazepam 10 mg, lorazepam 5 mg, lormetazepam 2 mg y amitriptilina 75 mg, sin que ninguno de estos fármacos haya mejorado su calidad de sueño. Al preguntarle sobre su ritmo de sueño, cuenta que se acuesta hacia las 22:00 para intentar conseguir dormir lo más posible. Algunos días se duerme hacia las 23:00 o las 0:00, pero muchas noches ve llegar las 2:00 o 3:00 sin poder conciliar el sueño. Aunque consiga dormir, se despierta en poco tiempo. Se queda en la cama intentando volver a dormir, mientras se desespera viendo cómo transcurren las horas sin conseguirlo. Se tendría que levantar a las 7:00 para ir a trabajar, pero lleva un mes de baja laboral por su mala calidad de sueño. En ausencia de obligaciones por las que levantarse, prolonga el tiempo en cama hasta las 9:00 o 10:00, aludiendo que en ese tramo final es cuando consigue dormir algo. Después de comer intenta echar una siesta para recuperar lo que no ha podido dormir por la noche. Se siente tan cansada durante el día que es incapaz de plantearse la realización de cualquier tipo de ejercicio. Insiste en que necesita que se le prescriba urgentemente un fármaco eficaz para dormir.

Discusión

El caso ilustra una situación frecuente en la que el ansia por conseguir un sueño continuado y la búsqueda de una solución estrictamente farmacológica lleva al establecimiento de una serie de hábitos contraproducentes que únicamente consiguen cronificar el proceso. Tras explicar a la paciente los mecanismos que regulan el sueño, se planificó una estrategia dirigida a sincronizar y potenciar los mecanismos circadianos y homeostáticos. Para lo primero, se potenciaron los sincronizadores biológicos, motivándole para que se expusiera a la luz matutina a la vez que hacía ejercicio al aire libre, aprovechando la situación de baja laboral. Además, se le prescribió melatonina de liberación prolongada 2 mg una hora antes de acostarse. Con el fin de incrementar la presión homeostática del sueño, se le explicó que debería reducir el tiempo en cama, no levantándose más tarde de las 7:00 ni acostándose antes de las 0:00, a la vez que debería evitar siestas de más de 30 minutos de duración. Se le pidió que llevara un diario de sueño para ir valorando sus progresos en este sentido. Fueron necesarias varias visitas para reforzar la motivación y seguir con el programa establecido, aun cuando no se apreciaran beneficios a corto plazo. Paulatinamente, a medida que la paciente

*Indicación terapéutica: Circadin® está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

fue consiguiendo un sueño más reparador, se fue desescalando la medicación hipnótica, lo que llevó aparejada una sensación de menor cansancio y torpor mental diurno. En la actualidad, la paciente solo toma 2 mg de melatonina de liberación prolongada 1 hora antes de acostarse, ha aprendido a desdramatizar las consecuencias de una mala noche, y no se plantea un objetivo de horas de sueño, sino que se conforma con obtener un sueño de calidad que le permita tener una vigilia activa y plena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avidan AY, Neubauer DN. Chronic insomnia disorder. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(4, Sleep Neurology):1064-92. DOI: 10.1212/01.CON.0000522244.13784.bf.
2. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-49. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
3. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalter K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1465-73. DOI: 10.1080/14656566.2018.1511705.
4. Ioachimescu OC, El-Solh AA. Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(9):1243-60. DOI: 10.1517/14656566.2012.683860.
5. Dujardin S, Pijpers A, Pevernagie D. Prescription Drugs Used in Insomnia. *Sleep Med Clin* 2018;13(2):169-82. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.03.001.
6. Pin-Arboledas G, Soto V, Jurado MJ, Fernández C, Hidalgo I, Lluch A, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Barc)* 2017;86(3):165.e1-165. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.06.005.
7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto/#overview-section> (fecha de acceso: mayo 2019).
8. McLafferty LP, Spada M, Gopalan P. Pharmacologic Treatment of Sleep Disorders in Pregnancy. *Sleep Med Clin* 2018;13(2):243-50. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.02.004.
9. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73(9): 938-46. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520.
10. Chaudhry SK, Susser LC. Considerations in treating insomnia during pregnancy: a literature review. *Psychosomatics* 2018;59(4):341-8. DOI: 10.1016/j.psym.2018.03.009.
11. Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin* 2018;13(3):443-56. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
12. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep* 2018;10:73-95. DOI: 10.2147/NSS.S125807.
13. Yurcheshen ME, Guttuso T Jr, McDermott M, Holloway RG, Perlis M. Effects of gabapentin on sleep in menopausal women with hot flashes as measured by a Pittsburgh Sleep Quality Index factor scoring model. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(9):1355-60. DOI: 10.1089/jwh.2008.1257.
14. Dolev Z. Case series of perimenopausal women with insomnia treated with mirtazapine followed by prolonged-release melatonin add-on and monotherapy. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:269-73. DOI: 10.1007/s00737-011-0205-7.
15. Wade A, Downie S. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia in patients over 55 years. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(10):1567-72. DOI: 10.1517/13543784.17.10.1567.
16. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs Aging* 2012;29(11):911-23. DOI: 10.1007/s40266-012-0018-z.



6

Alteraciones del sueño en enfermedades neurodegenera- tivas

PROF. JAVIER GÓMEZ PAVÓN

Jefe del Servicio de Geriátría. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid.

Coordinador académico de Medicina de la Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

Capítulo 6. Alteraciones del sueño en enfermedades neurodegenerativas

OBJETIVOS DOCENTES

- Estudiar las alteraciones multifactoriales (alteraciones en la arquitectura del sueño y ritmos circadianos, interacción de comorbilidades y polifarmacia, trastornos psicosociales y ambientales) comunes en las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy).
- Conocer los trastornos del sueño más comunes en dichas enfermedades neurodegenerativas con sus diferencias específicas.
- Evaluar adecuadamente dichos trastornos con una aproximación clínica integral del paciente y cuidadores, y exhaustiva evaluación del sueño.
- Manejo adecuado del tratamiento no farmacológico como pilar de tratamiento en los trastornos del sueño de dichas enfermedades.
- Descripción farmacológica de las indicaciones y peculiaridades de los distintos fármacos indicados en cada trastorno.

1. INTRODUCCIÓN

Las proyecciones llevadas a cabo por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) sitúan a España en el año 2050 como el país más envejecido del mundo¹. Consecuencia directa de este proceso es el aumento de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la demencia (enfermedad de Alzheimer, sobre todo) y la enfermedad de Parkinson (EP), como primer y segundo trastorno neurodegenerativo más comunes en el mundo. Los dos procesos son ricos en trastornos del sueño², que aparecen como marcadores y progresión de la enfermedad y con etiologías multifactoriales con importante asociación a menor calidad de vida, peor rendimiento cognitivo, peor funcionalidad, mayor morbimortalidad y mayor coste sociosanitario.

2. CAMBIOS COMUNES DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Con la edad se producen una serie de alteraciones en el sueño ya descritas en capítulos anteriores y que van a aparecer más incrementadas y, por lo tanto, con mayor repercusión en las enfermedades neurodegenerativas²⁻⁴:

- **Calidad y duración del sueño:** un sueño de menor duración, más liviano y menos reparador es parte fisiopatológica del proceso neurodegenerativo, y suele ser un factor de riesgo para el inicio y la progresión de la enfermedad. Los cambios en la calidad del sueño varían según la etiología subyacente del proceso:
 - Las alfa-sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson [EP], demencia con cuerpos de Lewy difusos [DCLD]) se caracterizan por trastornos nocturnos del sueño que tienden a ocurrir al principio de la enfermedad (incluso de manera preclínica) y permanecen estables durante la enfermedad.
 - Por el contrario, los trastornos del sueño en las taupatías, como la enfermedad de Alzheimer (EA), son más prominentes en las etapas moderadas y graves de la enfermedad.
 - *Arquitectura del sueño:* tanto en EP, DCLD, como en las taupatías, la pérdida y los déficits de la enfermedad en las vías del ritmo sueño/vigilia (colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, etc.) ayudan a explicar por sí mismas los trastornos del sueño. En esencia presentan:
 - > Una disminución de las fases profundas del sueño no REM (fases III y IV), con aumento de fases ligeras I y II, por lo que, al disminuir, la calidad del sueño empeora con más despertares y fragmentación del sueño.
 - > Una disminución del porcentaje de sueño REM, como una reducción de los episodios REM, su latencia y su densidad. Los cambios con tipos específicos de enfermedad neurodegenerativa incluyen una disminución en la frecuencia y amplitud de los complejos kappa en taupatías y un aumento en la prevalencia de los trastornos de conducta del sueño REM en pacientes con alfa-sinucleinopatías.
- **Cambios en los ritmos circadianos:** todas las enfermedades neurodegenerativas comparten una mayor pérdida de neuronas supraquiasmáticas hipotalámicas que conlleva una menor producción de melatonina en la glándula pineal^{3,4}, junto a una mayor pérdida de neuronas orexinas o hipocretinas, con menor secreción de orexinas o hipocretinas, responsables de la vigilia en coordinación con el resto de vías neuronales de los ritmos circadianos. Estos cambios serían responsables de una amplitud de ritmo circadiano reducida, así como de un mayor retraso de fase en los ritmos de actividad y de la temperatura. Este deterioro de ritmos circadianos con mayor tiempo de vigilia nocturno y mayor somnolencia diurna es probablemente un fenómeno multifactorial, causado por el proceso neurodegenerativo en sí descrito, los cambios patológicos en los fotorreceptores de la retina y del SNC asociados también al envejecimiento, y las influencias ambientales como poca luz brillante del día, sobre todo en pacientes inmovilizados e institucionalizados. Estas alteraciones están íntimamente relacionadas con la agitación nocturna y el síndrome crepuscular en las fases moderadas y graves de la EA, pero también de la EP y de la DCLD, convirtiéndose en un marcador más de gravedad y progresión de la enfermedad.

- **Etiología multifactorial** (Figura 1), con mecanismos fisiopatológicos en los que subyacen varios procesos como la aparición nocturna de síntomas de la propia enfermedad (motores en la EP), la alta comorbilidad, la polifarmacia y sus efectos adversos en el sueño, los trastornos del ánimo, el dolor crónico con componente neuropático, las ambientales (ruido, temperatura, luz, etc.), junto a los descritos cambios de la arquitectura del sueño y en los centros reguladores del sueño/vigilia, producidos por la enfermedad, a las que se añaden las propias del envejecimiento.

Los trastornos del sueño son indicativos de enfermedad neurodegenerativa y de su progresión, con menor duración del sueño, menor fase III y IV, menor y latencia y densidad de fase REM y menor secreción de melatonina y orexinas.

Figura 1. Etiología multifactorial de los trastornos del sueño en las enfermedades neurodegenerativas:



3. TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA EP Y DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La EP forma parte de un conjunto de enfermedades neurodegenerativas llamadas sinucleinopatías, donde se incluye la demencia con cuerpos de Lewy difusos (DCLD). Las alteraciones del sueño son muy frecuentes en pacientes con EP (40-89 %) y DCLD (se considera un 95-100 %). Dentro de su etiología multifactorial, destaca²⁻⁴:

- La mayoría de los medicamentos utilizados en la EP pueden afectar la arquitectura del sueño. Así, la levodopa, los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos, los inhibidores de la catecol-metil transferasa y los inhibidores de la monoamino oxidasa pueden provocar la supresión de la fase REM con, además, en el caso de la levodopa y los anticolinérgicos, una mayor latencia REM. En cambio, la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico mejora el tiempo total de sueño y la eficiencia con reducción del sueño en despertares nocturnos⁵.

Las alteraciones del sueño más frecuentes en la EP son las siguientes:

3.1. Insomnio

El insomnio que expresan estos pacientes son generalmente dificultades en el inicio (conciliación) y el mantenimiento del sueño. Los síntomas diurnos como consecuencia del insomnio incluyen fatiga-astenia, problemas afectivos, irritabilidad, malestar general y deterioro cognitivo. Algunos pacientes también pueden experimentar síntomas como mayor rigidez muscular, palpitaciones y cefaleas. El sexo femenino, el avance de la enfermedad, el peor control de los síntomas motores y la presencia de depresión se asocian con un mayor riesgo de insomnio en pacientes con EP.

La EP es una enfermedad neurodegenerativa típica del anciano, por lo que otros condicionantes propios serían causas coadyuvantes al insomnio. La nicturia, ya sea debido a los problemas prostáticos, a la propia disautonomía de la EP, a las fluctuaciones en las respuestas a la medicación parkinsoniana como de las otras comorbilidades (diuréticos, vasopresores), es una de las más frecuentes causas de despertares nocturnos en la EP.

Los factores que agravan el insomnio son el mal control de los síntomas motores, la nicturia, el uso de diuréticos, la depresión y el dolor crónico.

La depresión se observa en hasta el 50 % de la población con EP, por lo que la identificación de los trastornos del estado de ánimo debe de realizarse siempre en la valoración clínica de la EP. La depresión coexistente con la ansiedad son causantes de fragmentación del sueño y despertares precoces. La EP se asocia a una mayor prevalencia de dolor en pacientes con un impacto negativo en el sueño, siendo causa frecuente de depresión⁶. Aproximadamente el 46 % de los pacientes presentan cefalea crónica y cerca del 40-50 % presenta dolor crónico con componente neuropático y sensibilización central (hiperalgesia, alodinia, hiperalgesia secundaria, es decir aumento de dolor en zonas adyacente al punto doloroso, o hiperalgesia total), que dificultan la conciliación del sueño y despertares frecuentes.

La depresión se observa en hasta el 50 % de la población con EP, por lo que la identificación de los trastornos del estado de ánimo debe de realizarse siempre en la valoración clínica de la EP. La depresión coexistente con la ansiedad son causantes de fragmentación del sueño y despertares precoces. La EP se asocia a una mayor prevalencia de dolor en pacientes con un impacto negativo en el sueño, siendo causa frecuente de depresión⁶. Aproximadamente el 46 % de los pacientes presentan cefalea crónica y cerca del 40-50 % presenta dolor crónico con componente neuropático y sensibilización central (hiperalgesia, alodinia, hiperalgesia secundaria, es decir aumento de dolor en zonas adyacente al punto doloroso, o hiperalgesia total), que dificultan la conciliación del sueño y despertares frecuentes.

3.2. *Parasomnias: trastornos del movimiento, síndrome de piernas inquietas y trastorno de conducta del sueño REM*

El diagnóstico de **síndrome de piernas inquietas** (SPI) requiere que los pacientes sientan la necesidad de mover las piernas, generalmente acompañadas de sensaciones incómodas y desagradables en las piernas. Estos síntomas a menudo comienzan o empeoran durante los periodos de descanso o en la noche. La prevalencia de SPI en pacientes con EP es de, aproximadamente, 8 a 35 %. Es importante destacar que hay numerosos factores de confusión en la EP que pueden dar lugar a falsos positivos para el SPI, como distonía, acatisia, neuropatía dolorosa y disquinesia bifásica.

El **trastorno de conducta del sueño REM** (TCSR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de atonía que normalmente ocurre durante el sueño REM. El paciente con TCSR presenta movimientos y conductas violentas durante el sueño que pueden producir daño tanto al paciente como a su compañero/a de cama y, en general, no se recuerda nada a la mañana siguiente. Estas vocalizaciones o conducta a menudo se correlacionan con el contenido de los sueños. Pese a que este trastorno ha sido una importante área de investigación en las últimas décadas, los mecanismos subyacentes siguen siendo poco conocidos. En la actualidad, el diagnóstico de TCSR requiere polisomnografía, aunque no hay consenso sobre el mejor estándar para su diagnóstico, ya que la entrevista clínica no es suficientemente discriminativa, sobre todo con las pesadillas, muy frecuentes en estos pacientes y que probablemente sean quizás un espectro más del TCSR. Es importante destacar que el TCSR actúa como una ventana temporal de la salud cerebral, ya que es un síntoma de sinucleinopatía α en etapa temprana y un marcador potencial de progresión de la enfermedad en la EP y DCLD⁷, con manifestaciones motoras y no motoras más graves.

La presencia de TCSR idiopática siempre es un indicador de futura enfermedad neurodegenerativa. Hasta el 90 % de los casos de TCSR desarrollarán una enfermedad neurodegenerativa en el transcurso del seguimiento longitudinal, y el 74 % de los pacientes con TCSR idiopático cumplirían con los criterios de la Movement Disorders Society para un diagnóstico de EP prodrómica⁸.

3.3. *Excesiva somnolencia diurna y ataques de sueño*

La **excesiva somnolencia diurna** (ESD) se define como una incapacidad para mantener la vigilia y el estado de alerta durante los principales episodios de vigilia del día, lo que da como resultado periodos de necesidad irreprimita de sueño con lapsos involuntarios de sueño o somnolencia. Afecta aproximadamente al 13-47 % de los pacientes, frente al 1 % de los pacientes sanos. Los ataques de sueño, en los que se inicia el sueño de forma brusca durante el día, son además una amenaza para la seguridad y la calidad de vida del paciente. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la EP pueden contribuir a la ESD. Los agonistas de la dopamina tienen una mayor tendencia a causar somnolencia que las formulaciones de levodopa. El efecto es dependiente de la dosis, pero no es raro ver una intolerable somnolencia

diurna en algunos pacientes incluso con dosis bajas. Los agonistas dopaminérgicos pueden causar frecuentes ataques de sueño, por lo que siempre se debe preguntar por ellos a todos los pacientes con EP en terapia dopaminérgica (la dopamina también los produce, pero con mucha menor frecuencia). La amantadina, otro medicamento utilizado en el manejo de la EP, puede asociarse a la somnolencia por su actividad tanto anti-NMDA como anticolinérgica y dopaminérgica. El antagonismo de la acetilcolina parece ser la razón principal de la somnolencia causada por la amantadina, produciendo tolerancia a la misma con el tiempo.

Hay que preguntar siempre por ataques de sueño, ya que todos los dopaminérgicos pueden producir ESD y, sobre todo, ataques de sueño.

El insomnio tan frecuente, y descrito anteriormente, contribuye también a la somnolencia diurna y a la fatiga. Muchos de los pacientes con EP y DCLD tienen rutinas irregulares de sueño-vigilia que causan somnolencia durante el día e insomnio por la noche.

3.4. Respiración desordenada en el sueño

Se caracteriza por anomalías de la respiración durante el sueño. Estos trastornos se agrupan en apnea obstructiva del sueño, trastornos centrales de la apnea del sueño, trastornos de la hipoventilación relacionados con el sueño y trastornos de la hipoxemia relacionados con el sueño. La prevalencia de la apnea obstructiva del sueño en pacientes con EP se estima en alrededor de 20-60 %, siendo más frecuentes en estadios más avanzados. Se caracteriza por el estrechamiento o el cierre de la vía aérea superior durante el sueño mientras continúa el esfuerzo respiratorio. La rigidez, las disquinesias diafragmáticas, el anormal movimiento de la glotis y de estructuras supraglóticas, etc., son factores contribuyentes al cierre de la vía aérea durante el sueño. Las consecuencias incluyen arritmias cardíacas, HTA, ictus, cardiopatía isquémica, confusión nocturna y deterioro funcional y cognitivo. El tratamiento más adecuado para los trastornos ventilatorios del sueño será la oxigenoterapia nocturna con presión positiva.

3.5. Otros problemas misceláneos relacionados con el sueño: sudoración y síntomas motores parkinsonianos

Los trastornos de la sudoración pueden ser hipo o hiperhidrosis, y están relacionados con el espectro de la disautonomía de la enfermedad⁹. Hasta dos tercios de los pacientes con EP presentan sudoración profunda con un impacto considerable en la calidad del sueño, causando molestias en la noche con despertares frecuentes y, por lo tanto, insomnio. La distonía nocturna en extremidades es un fenómeno *off* del tratamiento con levodopa con concentraciones nocturnas disminuidas. Causan despertares por distonías dolorosas, por ejemplo la distonía con extensión del dedo gordo del pie.

El temblor en reposo de la EP suele cesar o disminuir con el inicio del sueño, pudiendo producir insomnio de conciliación. Similar al temblor, otros síntomas motores característicos, como la

rigidez y la bradicinesia, pueden dificultar el iniciar el sueño. Otras anomalías motoras descritas en el sueño en pacientes con EP son el parpadeo repetido y el blefarospasmo al inicio del sueño REM.

3.6. Soñando en la enfermedad de Parkinson

Los pacientes con EP, y sobre todo aquellos en terapia dopaminérgica, presentan una mayor prevalencia de sueños intensos, desagradables, aterradores y recurrentes. El aumento de la dosis de los fármacos dopaminérgicos se asocia con pesadillas y vocalizaciones nocturnas, sugiriendo como mecanismo productor la hipersensibilidad progresiva de los receptores dopaminérgicos mesolímbicos ante el tratamiento.

4. TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los trastornos del sueño en la EA suponen un aumento de la morbimortalidad del propio paciente, habitualmente anciano con rica comorbilidad, y con gran estrés en el entorno, aumentando la carga del cuidador y, con ello, la probabilidad de institucionalización².

El propio trastorno del sueño en una persona sana puede ser un síntoma centinela, al igual que la depresión, para el posterior desarrollo de un deterioro cognitivo ligero y posteriormente desarrollar una demencia tipo Alzheimer. Los diferentes estudios longitudinales corroborados con un estudio multicéntrico reciente¹⁰ muestran que a mediana edad como a mayor edad, las alteraciones del sueño, tipo insomnio o bien déficit o exceso de horas de sueño, incrementan el riesgo de EA. La duración del sueño tendría una asociación tipo U, es decir, que tanto extremos con sueños menores de seis horas (despertar precoz) como mayores de ocho o nueve horas aumentarían el riesgo de demencia con la edad. En cambio, las quejas subjetivas de sueño inadecuado y/o de poca calidad no se asociaron a mayor riesgo, aunque en los estudios previos longitudinales sí que mostraba dicha correlación.

4.1. Tipos de los trastornos del sueño más frecuentes en la demencia tipo Alzheimer

La etiología de los trastornos del sueño, al igual que en la EP, es multifactorial, destacando:

- **Cambios en la arquitectura y en el ritmo circadiano del sueño:** los pacientes con EA presentan una menor concentración de melatonina en el líquido cefalorraquídeo, sobre todo en el pico nocturno. Algunos estudios de laboratorio muestran una relación entre la interrupción o la privación del sueño y los niveles de beta-amiloide con la hipótesis de que el sueño juega un papel importante en eliminar la acumulación del beta-amiloide del sistema nervioso central¹¹.
- **Comorbilidades:** como cardiopatía isquémica, diabetes, patología pulmonar, dolor crónico, patología prostática..., que al igual que en el anciano sin demencia aumentan el riesgo de insomnio, pero aún mayor en el paciente demenciado.

- **Trastornos del ánimo:** la depresión, la ansiedad o el estrés emocional compartido con los cuidadores, que acompañan a la EA, pueden ser causa de insomnio de conciliación, despertares frecuentes con gran fragmentación del sueño.
- **Trastornos ambientales:** horarios de comida, higiene, temperatura ambiental, ruidos, luz insuficiente durante el día o luz excesiva por la noche antes de acostarse, estar muchas horas en la cama sobre todo inmovilizados y en cuidados de media larga estancia, en el que no es raro que puedan pasar hasta 10-12 horas en la cama, etc.
- **Secundarios a tratamientos farmacológicos:** medicamentos como antipsicóticos típicos (como el haloperidol) y atípicos (tales como la olanzapina y la risperidona) aumentan la fatiga y la somnolencia diurna, pudiendo producir también acatisia, que altera el sueño. Los anticolinesterásicos administrados por la tarde-noche también pueden producir insomnio. Los betabloqueantes pueden producir pesadillas, al igual que los dopaminérgicos. Los diuréticos, como se ha expuesto anteriormente, aumentan la nicituria y con ello los despertares nocturnos.

Los trastornos del sueño más frecuentes asociados a la EA son:

4.2. Insomnio

Aparece de forma temprana en el curso de la enfermedad. Los pacientes con EA se quejan de forma habitual de sueño fragmentado, insomnio y frecuentes despertares nocturnos. Presentan clínicamente una vigilia prolongada durante la noche junto con somnolencia excesiva durante el día en formas de siestas. Este patrón de sueño interrumpido suele empeorar el comportamiento, la confusión y la agitación, con un mayor riesgo de alteraciones de la marcha y caídas.

4.3. Agitación nocturna y síndrome del ocaso o del anochecer o crepuscular (sundowning)

La agitación nocturna y el síndrome crepuscular son de etiología multifactorial con factores ambientales como principal causa, descartando hambre, hipotensión posprandial, hipoxemia o fluctuaciones de la glucemia.

Es un fenómeno común que ocurre en estadios moderados y graves de la EA, consistente en un aumento en el grado de desorientación, confusión, vagabundeo y agitación, que a menudo, aunque no siempre, ocurre a última hora de la tarde, al anochecer, mejorando durante las horas del día. Se cree que está en relación con la alteración del ritmo circadiano y la reducción de melatonina, que causa retrasos en el aumento/disminución de la temperatura corporal¹². También puede ser secundaria a cambios ambientales, como restricción de la movilidad, uso de barandillas o restricciones físicas, al igual que la luz escasa asociada a disminución de la visión, favoreciendo las alucinaciones visuales. No es frecuente en un centro residencial y medio hospitalario que se despierte al paciente en el turno

de noche, una vez dormidos al acostarles tras la cena, para darles la medicación (algunas para dormir) o para realizar los cambios posturales.

El síndrome crepuscular puede ocurrir tanto en personas mayores sanas como en cualquier proceso neurodegenerativo, y también puede estar relacionado con:

- La sensación de hambre o con expectativas sociales, lo que da lugar a una agitación creciente.
- Un descenso de la presión sanguínea después de la comida central del día, es decir, hipotensión posprandial con perfusión cerebral reducida, confusión transitoria y caídas.
- Disminución de la cena de la pO_2 en sujetos diagnosticados de EPOC.
- Fluctuaciones de la glucemia en pacientes con intolerancia hidrogenocarbonada o con diabetes.

4.4. *Hipersomnias*

Constituye una entidad frecuente en la demencia con grandes siestas diurnas sin alteración del sueño nocturno, y rara vez se convierte en un motivo de consulta. En general, los pacientes con hipersomnia diurna, si son más estimulados socialmente o participan en actividades grupales con ejercicios, mejoran el síntoma.

4.5. *Disritmia circadiana*

La forma más frecuente de disritmia circadiana es la fase adelantada del sueño; los sujetos tienden a dormirse más pronto por la tarde y también se despiertan más temprano por las mañanas. También ocurre con frecuencia en las personas mayores sanas. Los cambios descritos anteriormente de degeneración del núcleo supraquiasmático y disminución de la secreción de la melatonina pueden ser los factores que contribuyen a este trastorno.

El delirium asociado a la demencia es, sin duda, una causa frecuente de alteración del ritmo circadiano, con empeoramiento siempre nocturno y con desencadenantes (además de los ya conocidos como infecciones, trastornos hidroelectrolíticos, medicamentos, etc.) como los cambios de la rutina diaria (vacaciones), cambios de casa, ingreso en residencia o en hospital, etc.

4.6. *Parasomnias: síndrome de piernas inquietas y trastornos de conducta del sueño REM*

Los SPI pueden aparecer, al igual que en el anciano, sin presentar incidencia o características diferentes a las expresadas previamente. Los TCSR, aunque pueden aparecer, son menos frecuentes que en otras taupatías como la parálisis supranuclear progresiva y, desde luego, lejos de la alta prevalencia de la EP y DCLD.

5. TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA DEMENCIA VASCULAR

Algunas lesiones vasculares cerebrales pueden producir trastornos del sueño:

- Lesión del núcleo dorsomedial talámico: produce un cuadro caracterizado por somnolencia excesiva, apatía, pérdida de iniciativa, espontaneidad, bradipsiquia, perseveración y síndrome amnésico.
- El síndrome de apnea-hipopnea del sueño se relaciona con la enfermedad vascular cerebral, e indirectamente con la demencia multifarcto.

6. TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL (DFT)

Existe una alteración en el patrón del sueño/vigilia diferente a la EA. Los pacientes con demencia fronto-temporal (DFT) sufren un aumento de la actividad nocturna y un descenso en la actividad diurna, lo que sugiere un sueño con alteración del ritmo retrasada (fase retrasada). Es un sueño no reparador y existe disminución del sueño total.

7. MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Comprende:

La valoración geriátrica integral es la herramienta básica de evaluación de los trastornos del sueño en las enfermedades neurodegenerativas, con individualización de las recomendaciones según las necesidades del paciente y del entorno.

a. **Evaluación clínica integral** detallada con una valoración geriátrica integral en el caso de pacientes frágiles (la gran mayoría); evaluación tanto la esfera clínica como funcional, afectiva, cognitiva-conductual y social, y examinando exhaustivamente las repercusiones tanto de las comorbilidades y sus tratamientos en el sueño como del sueño en su pluripatología, función y calidad de vida. En las enfermedades neurodegenerativas el paciente y la familia son la unidad a tratar, por lo que estudiar el grado de sobrecarga y la presencia de trastornos afectivos en el cuidador forma parte de toda evaluación clínica inicial.

b. **Evaluación de las características del trastorno del sueño**, con el paciente directamente contrastándolo con el cuidador, ya expuesta en otros capítulos. El historial debe centrarse en cuatro áreas principales de las quejas del sueño: dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, somnolencia diurna excesiva (EDS), comportamientos o movimientos inusuales en el sueño, y hábitos y características del medio ambiente^{2,3,13}.

Aunque no es habitual en la práctica clínica, para ayudarnos en el diagnóstico de los trastornos del sueño en pacientes con demencia avanzada, se puede utilizar la

escala de los trastornos del sueño (SDI, *Sleep Disorders Inventory*), que es una versión expandida del inventario neuropsiquiátrico de Cumming (NPI). Al igual que este, describe la frecuencia, la severidad y la carga del cuidador en las alteraciones del comportamiento en los trastornos del sueño.

- c. **Manejo no farmacológico:** se debe realizar una vez hecho un correcto diagnóstico del tipo de trastorno y de las posibles causas médicas y/o de los factores psicoconductuales que puedan estar alterando el sueño. Antes del tratamiento farmacológico es necesario ofrecer y educar con respecto a las terapias no farmacológicas. Una sola intervención rara vez es completamente efectiva, y se recomienda una intervención multifactorial con múltiples intervenciones conductuales¹³:
 - **Higiene del sueño** (Tablas I y II): los tratamientos conductuales y no farmacológicos que se centran en los cambios ambientales y el establecimiento de patrones consistentes del ritmo sueño/vigilia son el pilar de la terapia, especialmente para los pacientes que pueden seguir la planificación conductual con la ayuda de un cuidador (demencias leves-moderadas).

Tabla I. Medidas comunes de higiene del sueño

1. Mantener un horario fijo para acostarse y levantarse, incluidos fines de semana y vacaciones
2. Permanecer en la cama el tiempo suficiente, adaptándolo a las necesidades de sueño
3. Evitar realizar en la cama actividades tales como ver la televisión, leer, escuchar la radio...
4. Si es necesario siesta, que esta sea después de comer y no más de 30 minutos
5. Evitar las bebidas que contienen cafeína, teína, cola u otros excitantes. El alcohol y el tabaco perjudican el sueño y deben evitarse especialmente antes de dormir. Limitar las bebidas en la tarde-noche si presenta nicturia
6. Ajustar, si es posible, los medicamentos para disminuir los trastornos del sueño, como los diuréticos (prescribiéndolos en la mañana y en la comida), betabloqueantes (si es posible formulación prolongada [bisoprolol] y en uso de mañana), etc.
7. Realizar ejercicio en la medida de sus posibilidades, caminando al menos una hora al día, preferiblemente por la tarde, con luz solar
8. Evitar realizar ejercicio o utilizar el ordenador en las dos horas previas al sueño nocturno
9. Mantener el dormitorio a una temperatura agradable y con bajos niveles de luz y de ruido
10. El hambre y las comidas copiosas pueden alterar el sueño. Evitar acostarse hasta que no hayan pasado dos horas después de la cena. No obstante, si está acostumbrado, tome algo caliente una hora antes de acostarse (por ejemplo leche o galletas) pero no tomar grandes cantidades de azúcar y líquidos en exceso. Si se despierta a mitad de la noche no hay que comer nada, ya que se puede comenzar a despertar habitualmente a la misma hora sintiendo hambre

Tabla II. Medidas para la agitación y el síndrome del anochecer

1. Descartar condiciones tratables (infecciones, medicamento, deshidratación)
2. Tratamiento ambiental: <ul style="list-style-type: none"> • Evitar cambios de habitación • Evitar sujeciones físicas • Música relajante • Luz nocturna tenue. Luz intensa por el día (al menos 2 horas)
3. Higiene del sueño: <ul style="list-style-type: none"> • Reducir las cabezadas diurnas • Ejercicio diario evitando el sedentarismo • Acostarse más tarde y no estar en la cama hasta la hora de dormir • No despertar al paciente durante el sueño para tratamientos médicos • Leche caliente a la hora de dormir • Tentempiés por las noches para evitar hipoglucemias
4. Prevenir el aislamiento social
5. Tratamientos específicos del síndrome del anochecer: <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la hipotensión postprandial con una dieta rica en grasas • Tratar fluctuaciones de glucosa con dieta rica en fibra
6. Tratamientos conductuales no específicos: <ul style="list-style-type: none"> • Luz brillante del día: ayuda a recuperar ritmos circadianos, es decir, que el paciente conserve sus salidas por el día, lo que va unido a actividad física y social. • Actividad física con actividad social^{13,14}: el ejercicio, además de mejorar la masa muscular, y con ello el equilibrio y las caídas, mejora el ánimo y los cambios en el ritmo circadiano, favoreciendo un sueño más reparador. El incremento de la actividad social en todo tipo de pacientes, al igual que el ejercicio, se asocia a mejor ánimo y por consiguiente mejoría del insomnio¹⁴.

Siempre es necesario individualizar las recomendaciones no farmacológicas a las características del paciente y su entorno social, con intervención múltiple que comprendan una mínima cronobiología con aprovechamiento de la luz solar por la mañana (ejercicio, actividad social) y rutinas con cambios ambientales bien establecidos y persistentes en el tiempo.

d. Manejo farmacológico: el tratamiento farmacológico es el segundo pilar junto con el no farmacológico del manejo de los trastornos del sueño. Los objetivos del tratamiento deben estar bien definidos con el paciente y su cuidador antes de iniciar la terapia. Las metas varían de acuerdo con el síntoma primario y pueden incluir disminuir el despertar precoz, aumentar el tiempo total de sueño o mejorar la somnolencia diurna. No existe evidencia de que el uso a largo plazo de tratamientos habituales como benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos sea beneficioso en ancianos con o sin demencia. Los criterios de prescripción adecuada de medicamentos, tanto americanos (criterios de Beers¹⁵) como los europeos (criterios START/STOPP¹⁶), son tajantes a este respecto, estando incluso contraindicados por sus efectos negativos sobre la cognición, las alteraciones de la marcha y las caídas con un aumento de la mortalidad. A este respecto, el uso de otros fármacos como el clometiazol (1 o 2 cápsulas en la noche, cuidado con la hipotensión), antidepresivos como la trazodona¹⁷ (dosis de 50 hasta 200 mg en una sola dosis, ojo bloqueos auriculoventriculares) o bien la mirtazapina (dosis

de 7,5 mg a 15 mg, cuidado con la ganancia de peso) podrían ser fármacos de mejor indicación. Aunque no concluyente, en la EA la galantamina parece que es el IACE que mejor se adapta al ritmo circadiano de mejora de la actividad colinérgica (inhibiendo la acetilcolinesterasa y favoreciendo así la actividad colinérgica), presentando algunos estudios a su favor.

Con respecto a la melatonina, dada su falta de efectos secundarios, con evidencia no concluyente, se recomienda su uso junto a terapias no farmacológicas como primer escalón en el manejo del sueño en las enfermedades neurodegenerativas. La melatonina de liberación prolongada en dosis de 2 mg, una hora antes del sueño, es la más indicada al ajustarse a la fisiología del menor pico nocturno¹⁸.

Las principales recomendaciones farmacológicas a tener en cuenta en los trastornos del sueño en las enfermedades neurodegenerativas son las siguientes^{2,3,14,17}:

— **Reducir la polifarmacia y sus interacciones con el sueño:**

intentar realizar una prescripción adecuada de medicamentos en el anciano frágil (guías de prescripción inadecuada descritas anteriormente de Criterios de Beers o STOPP/START). Una vez reducidos al máximo los medicamentos esenciales, se debe considerar el momento de la administración del medicamento, de modo que los medicamentos estimulantes y los diuréticos se tomen más temprano en el día y los medicamentos sedantes se administren antes de acostarse. Por ejemplo: los betabloqueantes de larga duración (bisoprolol) en la mañana al igual que los IACE, la memantina y corticoides; los broncodilatadores pasarlos a turno de mañana y merienda, evitando la noche, etc.

— **Depresión:** en este sentido hay que destacar que los inhibidores de la recaptación de la serotonina, de primera línea en el tratamiento de la depresión y la ansiedad crónica en el anciano y en la EA, con utilidad en el manejo de trastornos psicoconductuales psicóticos y/o afectivos incluido la apatía a largo plazo, no son de los más indicados en las enfermedades neurodegenerativas (EP, EA, DCLD, etc.) con trastornos del sueño por la excitación e incremento del insomnio que pueden producir. En este caso están más indicados los antidepresivos tipo mirtazapina y/o venlafaxina, con un mayor efecto sedante mejorando el tiempo REM y la inducción al sueño.

— **Ansiedad:** precaución con las benzodiacepinas por su coste negativo cognitivo y funcional, con mejor indicación en estos pacientes del uso de pregabalina o gabapentina, con una respuesta más tardía que la inmediata de la benzodiacepina.

— **El dolor crónico con sensibilización central** se asocia a trastornos afectivos y con buena respuesta en este caso a antidepresivos duales, como la duloxetina o la venlafaxina,

La melatonina es un neurotransmisor fisiológico que induce y mantiene el sueño a la vez que regula el ritmo circadiano. Carece de efectos secundarios incluso a dosis muy elevadas, muy superiores a las recomendadas para el tratamiento del insomnio.

Los antidepresivos sedantes pueden resultar de especial utilidad en caso de insomnio asociado a depresión.

y/o a anticomiciales tipo gabapentina, pregabalina, comenzando con la menor dosis posible y titulando según respuesta.

- **Agitación nocturna y el síndrome crepuscular:** para su tratamiento lo primero es identificar y corregir las causas tratables (infecciones, medicamentos, deshidratación, depresión)¹⁹, con modificaciones ambientales y de rutinas (Tablas II y III). Los fármacos útiles son los antidepresivos tipo trazodona o mirtazapina a dosis bajas, y antiepilépticos tipo gabapentina o pregabalina en dosis única nocturna. Las benzodiacepinas pueden producir un efecto paradójico produciendo hipersomnia diurna y empeoramiento cognitivo, por lo que no deben de ser utilizadas. La luminoterapia también puede disminuir la agitación en las personas mayores demenciadas con escasa movilidad o bien con escasa salidas (institucionalizados) sin estar expuestos a luz brillante solar.

Las benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos no están indicados en los trastornos del sueño neurodegenerativos, recomendando la melatonina de liberación prolongada, los antidepresivos tipo trazodona-mirtazapina, o antiepilépticos tipo gabapentina-pregabalina, a las menores dosis eficaces.

Cuando la agitación nocturna presenta rasgos psicóticos, la indicación son los neurolépticos atípicos. En la agitación psicótica de la EP y la DCLD, la mejor opción con titulación progresiva será el uso de antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, con mayor efecto sedante (cuidado con la hipotensión ortostática) y menor efectos nocivos que la risperidona, sobre todo en la DCLD. Si no cede una vez corregidos los factores ambientales, puede añadirse como segundo escalón la pregabalina/gabapentina, o bien mirtazapina. Es muy importante la titulación exquisita del neuroléptico utilizando la menor dosis eficaz. Una vez estabilizado, mantener no más de tres meses y comenzar a intentar su retirada, disminuyendo el 50 % de la dosis cada 1-2 semanas hasta su retirada. Pueden mantenerse las otras medicaciones más tiempo, pero intentando también su retirada o mantenimiento con la menor dosis eficaz.

- **TCSR:** se puede utilizar clonazepam para su tratamiento en dosis bajas y titulando según respuesta²⁰. Otros agentes que mejoran el TCSR son el triazolam y la quetiapina. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y antidepresivos tricíclicos pueden agravar el TCSR y están contraindicados. Asimismo están indicadas las intervenciones para mejorar la seguridad del entorno, tales como la eliminación de objetos peligrosos del dormitorio, la colocación de almohadas en el suelo en torno a la cama, la protección de ventanas y, en algunos casos, la colocación del colchón en el suelo.
- **SPI:** si el paciente presenta bajas concentraciones de ferritina sérica se pueden mejorar con suplementos ferrosos. El tratamiento son los nuevos agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol, rotigotina) que deberán de titularse incrementado la dosis poco a poco hasta una respuesta riesgo/beneficio aceptable. Los anticomiciales tipos gabapentina y pregabalina pueden ser usados como tratamiento de segunda línea. Como últimas alternativas se encuentra el clonazepam, y por último los opioides (oxicodona y tramadol), estos últimos cuando los demás han fallado con síntomas de SPI graves,

teniendo en cuenta los efectos adversos sobre la población anciana, y más aún con EA o EP. En parkinsonianos con SPI que tomen agonistas dopaminérgicos la opción sería añadir anticomerciales.

- **Distonías dolorosas en la EP:** sustituir la levodopa por formulaciones *retard* para evitar la baja concentración de dopamina en la madrugada o en el despertar.
- **Pesadillas en la EP:** será necesario una escalada más lenta de la dosis dopaminérgica o el paso de un agonista dopaminérgico a dopamina si los agonistas dopaminérgicos están alterando mucho la arquitectura del sueño, con excesiva somnolencia diurna y ataques de sueño. Las pesadillas en la EA pueden ser un indicador de inicio de TCSR o secundarios al tratamiento de IACE, sobre todo donepecilo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años con **antecedentes** de HTA, dislipemia, DM tipo II, cardiopatía isquémica angina estable, insuficiencia cardiaca, aplastamientos vertebrales osteoporóticos, demencia con cuerpos de Lewy difusos.

Enfermedad actual: solo cuidadora privada que relata graves trastornos de conducta, con cambio del ritmo sueño vigilia con agresividad, agitación, negativa a la ingesta y alucinaciones bien estructuradas. Pérdida de peso, disfagia y caídas.

Valoración geriátrica integral:

- **Funcional:** deambulaba con andador y ayuda de una persona, actualmente en silla de ruedas. Se levanta con frecuentes caídas.
- **Mental:** FAST 7a, alucinaciones de señores vestidos de frac y de niños bien uniformados de su antiguo colegio.
- **Social:** Viuda, vive con hija que trabaja. Cuidadora las 24 horas. Grado III de dependencia concedida.
- **Tratamiento:** no tolera risperidona ni quetiapina; furosemida 1-1-1, atorvastatina 40 mg 0-0-1, losartan 50 mg 1-0-0, carvedilol 6,5 mg ½-0-½, espirolactona 25 mg 0-0-1, hidroferol y suplementos cálcicos diarios, paracetamol y nolotil alternando según dolor, AAS 100 mg 0-1-0, hierro, omeprazol 20 mg 1-0-0, bromazepam 1,5 mg 1-1-1 y a demanda, parche rivastigmina 9,5 mg, lormetazepam 0-0-1, trazodona 100 mg 0-0-1, haloperidol gotas.
- **Ampliación de la historia:** dormida prácticamente toda la mañana, la tarde con larga siesta, acostándose después de cenar, despertares continuos a partir de la 1 o 2 de la madru-

gada, con gritos, agitación, irritabilidad. Apenas come, con episodios de disfagia, no sale a la calle. Sobrecarga familiar y del cuidador; la cuidadora duerme por la mañana con ella. Quejas de vecinos. Buscando residencia.

Discusión

Plan de actuación: La paciente presenta un importante trastorno del sueño con cambio total de sus ritmos circadianos, con desestructuración completa de rutinas y con numerosas interacciones medicamentosas y tratamientos no indicados, como es un abuso de benzodicepinas.

Se programaron consultas semanales de control. La cuidadora se formó en el grupo de enfermería de manejo de trastornos de conducta.

Respecto a los fármacos, se ajustaron fármacos vasoactivos, ya que presentaba TA de 100/60 mmHg, hasta que se consiguieron TA superiores a 130 mmHg de sistólica (la TA en el anciano también tiene un comportamiento en U), manteniendo solo losartan 50 mg $\frac{1}{2}$ -0-0. Se retiraron poco a poco los diuréticos, los betabloqueantes (angina hace más de 10 años con buena FEVI), la atorvastatina (presentaba colesterol de 90), suplementos de calcio (dispepsia importante), el hidroferol se pasó a ampollas mensuales, trazodona 100 mg, bromazepam (en cerca de tres meses se retiró completamente) y se iniciaron mirtazapina 15 mg, gabapentina 100-200-300, lormetazepam $\frac{1}{2}$ en la cena (que se está intentando retirar), tapentadol retard 25 mg un comprimido en la noche (dolor-disconfort crónico), molaxole sobres como laxante, manteniendo AAS y omeprazol.

Con todas estas modificaciones, de forma lenta y progresiva se consiguió en tres meses que la paciente normalizara sus ritmos, saliendo todos los días a la calle en la mañana y en la tarde, acostándose cerca de las 24 horas, levantándose sobre las 7 horas, con control de peso, de la caídas, de la agitación y menos sobrecarga familiar y de vecinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández JL, Parapar C, Ruiz M. El envejecimiento de la población. Cuadernos de la Fundación General CSIC. Acceso 11/2018. Disponible en: http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/articulos/envejecimiento_poblacion
2. Malhotra RK. Neurodegenerative Disorders and Sleep. *Sleep Med Clin* 2018;13(1):63-70. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.09.006.
3. Pradeep CB, Pradeep S. Sleep and Parkinson disease. *Mo Med.* 2017;114(5):381-386.
4. Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016;86:20-7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.05.005.
5. Sharma VD, Sengupta S, Chitnis S, Amara AW. Deep Brain Stimulation and Sleep-Wake Disturbances in Parkinson Disease: A Review. *Front Neurol* 2018;9:697. DOI: 10.3389/fneur.2018.00697.
6. Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, Gigante AF, Pietracupa S, Pellicciari R, et al. Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017;24(7):974-80.
7. Chan PC, Lee HH, Hong CT, Hu CJ, Wu D. REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in Dementia with Lewy Bodies (DLB). *Behav Neurol* 2018;2018:9421098. DOI: 10.1155/2018/9421098.
8. Iranzo A. Parasomnias and Sleep-Related Movement Disorders in Older Adults. *Sleep Med Clin* 2018;13(1):51-61. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.09.005.
9. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, Clairembault T, Le Dily S, Préterre C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol* 2018;265(4):933-41. DOI: 10.1007/s00415-018-8789-8.
10. Sindi S, Kåreholt I, Johansson L, Skoog J, Sjöberg L, Wang HX, et al. Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study. *Alzheimers Dement* 2018;14(10):1235-42. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.05.012.
11. Brown BM, Rainey-Smith SR, Bucks RS, Weinborn M, Martins RN. Exploring the bi-directional relationship between sleep and beta-amyloid. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29(6):397-401. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000285.
12. Gnanasekaran G. "Sundowning" as a biological phenomenon: current understandings and future directions: an update. *Aging Clin Exp Res* 2016;28(3):383-92. DOI: 10.1007/s40520-015-0431-3.
13. Gibson RH, Gander PH, Dowell AC, Jones LM. Non-pharmacological interventions for managing dementia-related sleep problems within community dwelling pairs: A mixed-method approach. *Dementia (London)* 2017;16(8):967-84. DOI: 10.1177/1471301215625821.
14. Kinnunen KM, Vikhanova A, Livingston G. The management of sleep disorders in dementia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30(6):491-7. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000370.
15. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46. DOI: 10.1111/jgs.13702.
16. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8. DOI: 10.1093/ageing/afu145.
17. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub3.
18. Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32(1):50-7. DOI: 10.1002/gps.4571.
19. Ford AH. Preventing delirium in dementia: Managing risk factors. *Maturitas* 2016;92:35-40. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.07.007.
20. de Almeida CMO, Pachito DV, Sobreira-Neto MA, Tumas V, Eckeli AL. Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review. *J Neurol Sci* 2018;393:63-8. DOI: 10.1016/j.jns.2018.08.008.



7

Alteraciones del ánimo en enfermedades neurodegenerativas

DR. JOSÉ MANUEL MONTES RODRÍGUEZ¹

DR. EDUARDO DELGADO PARADA²

¹Jefe de Sección de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad de Alcalá. Miembro IRYCIS y CIBERSAM.

²Médico Especialista en Psiquiatría y Geriátrica. Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Capítulo 7. Alteraciones del ánimo en enfermedades neurodegenerativas

OBJETIVOS DOCENTES

- Entender las diversas formas de relación entre sintomatología cognitiva y afectiva.
- Diferenciar los síntomas psicológicos y conductuales asociados al deterioro cognitivo de la existencia de un trastorno afectivo comórbido.
- Conocer las diferentes formas de expresión de los síntomas afectivos en cada una de las enfermedades neurodegenerativas.
- Repasar el abordaje de tratamiento desde la relación con aspectos cognitivos.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos afectivos presentan una elevada prevalencia entre la población general, incrementándose en las enfermedades neurológicas y en particular en las enfermedades neurodegenerativas. Si tenemos presente que la base de las alteraciones del estado de ánimo se encuentra en modificaciones estructurales y funcionales del cerebro, es fácil entender que así se produzca. En la práctica clínica es muy frecuente que concurren síntomas afectivos y cognitivos en mayor o menor medida, siendo a veces los primeros los más prominentes en la patología neurodegenerativa o los cognitivos en la patología afectiva. En otras ocasiones ambos coexisten. En cualquier caso, en un paciente con patología neurodegenerativa se van a poner de manifiesto alteraciones cognitivas y síntomas afectivos con particularidades fenomenológicas que es importante conocer y adscribir, ya que subyacen entidades nosológicas de manejo y pronóstico diferentes.

El recorrido por los apartados considerados en este capítulo pretende caracterizar y diferenciar ambos grupos de síntomas cuya expresión polimorfa ha motivado que se etiqueten bajo el epígrafe «síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con deterioro cognitivo» (SCPD).

2. DEPRESIÓN Y COGNICIÓN

En primer lugar, hay que tener en cuenta que en un trastorno depresivo aparecen, con mayor o menor intensidad, alteraciones cognitivas que forman parte de los síntomas que

Pueden existir alteraciones cognitivas durante un episodio depresivo.

Distinguir entre un episodio depresivo o sintomatología afectiva circunscrita al trastorno neurocognitivo tiene relevancia terapéutica y pronóstica.

lo constituyen. Por lo tanto, la presencia de dichas alteraciones cognitivas no se considera un epifenómeno secundario a la sintomatología afectiva o al efecto de psicofármacos, sino como una parte nuclear del trastorno. Empíricamente se puede apreciar que el tratamiento con antidepresivos puede mejorar la disfunción neurocognitiva, pero no en todos los casos. Cuando las alteraciones cognitivas se mantienen tras la remisión de la clínica depresiva, se ensombrece el pronóstico funcional y la calidad de vida del paciente y se relaciona con mayor recurrencia de nuevos episodios depresivos¹.

La poca homogeneidad de los estudios y la variabilidad de las herramientas psicométricas utilizadas en los mismos justifican la falta de consenso sobre un patrón específico de deterioro cognitivo en un cuadro depresivo. En general se admite que existen alteraciones en atención, velocidad de procesamiento, memoria no verbal, función ejecutiva, fluencia verbal y flexibilidad cognitiva, sin estar afectadas la memoria de trabajo ni la memoria verbal. Tras la remisión del episodio depresivo, los pacientes pueden mantener una velocidad de procesamiento menor y reducida flexibilidad cognitiva². Si se mantienen alteraciones en atención y en función ejecutiva, así como deficiencias en memoria no verbal relacionadas con estrategias de organización, son indicadores de daño neurocognitivo de perfil no afectivo³. La afectación de la fluencia verbal y la existencia de perseveraciones se relacionan también con afectación de la sustancia blanca observable en la neuroimagen⁴.

El deterioro en atención y memoria no verbal y la disfunción ejecutiva tras un episodio depresivo son indicadores de daño neurocognitivo de perfil no afectivo.

La confluencia de sintomatología cognitiva en un episodio depresivo se explica desde la alteración funcional de determinadas estructuras, como el córtex prefrontal lateral y medial. Estas integran la información emocional y los procesos cognitivos y se alteran en estudios de neuroimagen y anatomopatológicos. Contribuye también la hipótesis de la hiperactividad del sistema hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA), que se produce en cuadros depresivos y que da lugar a altos niveles plasmáticos de corticoides. La expresión clínica es una disfunción cognitiva, sobre todo mnésica, reversible con la disminución de los niveles de corticoides y la normalización del eje HPA⁵.

Determinados síntomas psicológicos y conductuales que se presentan a lo largo de la evolución de la patología neurodegenerativa (SCPD) pueden corresponder a la existencia comórbida de un episodio depresivo o circunscribirse al trastorno neurocognitivo. La diferenciación fenomenológica tiene relevancia terapéutica y pronóstica en base a la posibilidad de una respuesta completa o parcial en el primero de los casos. La exploración psicopatológica y la evolución funcional recogida a través de informadores son las mejores herramientas sin tener que recurrir a criterios de respuesta al tratamiento o evolutivos.

Pese a todo, cuando se aprecian síntomas depresivos y cognitivos sin tener un previo diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa supone un reto para el clínico en la práctica diaria, especialmente en población anciana. La pluripatología, polimedicación, privación sensorial y la mayor prevalencia de alteraciones estructurales de etiología vascular conforman una patoplastia característica de este grupo etario⁵.

Una adecuada exploración psicopatológica es determinante para filiar las alteraciones del ánimo en enfermedades neurodegenerativas.

2.1. Depresión vascular

Mención aparte merece el concepto de depresión vascular. La relación entre la presencia de daño estructural cerebral de origen vascular y sintomatología depresiva se había observado empíricamente en los dos años posteriores a un accidente cerebrovascular, sobre todo con la afectación del córtex prefrontal izquierdo. No obstante, la depresión vascular se define desde un morfotipo clínico con una importante afectación psicomotora y disfunción ejecutiva (Tabla I), y una afectación vascular (pequeño vaso) de territorios neuroanatómicos sin repercusión motora⁶. Además, la existencia de síntomas depresivos puede predecir futuros eventos coronarios en pacientes sanos y estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de muerte tras infarto de miocardio⁷.

La presencia de disfunción ejecutiva y alteraciones psicomotoras, así como una respuesta errática al tratamiento psicofarmacológico, orientan hacia un sustrato vascular en el cuadro afectivo.

Tabla I. Características clínicas de la depresión vascular

Características principales	Características secundarias
<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia clínica de enfermedad vascular o de factores vasculares - Presencia de lesiones cerebrales isquémicas detectadas por neuroimagen - Inicio de depresión en la tercera edad o cambio de curso de la depresión (episodios más frecuentes o más persistentes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro cognitivo (sobre todo frontal) - Enlentecimiento psicomotor - Ideación depresiva limitada - Baja conciencia de enfermedad - Ausencia de historia familiar de trastornos afectivos - Impedimento o minusvalía física

La respuesta al tratamiento psicofarmacológico en la depresión vascular es más errática que en otros cuadros neurodegenerativos⁸. El control de los factores de riesgo vascular son clave en la evolución del trastorno.

3. MANÍA Y COGNICIÓN

Otra manifestación afectiva de polo opuesto al de la depresión es la manía. Se caracteriza por episodios de euforia y aumento de la energía y actividad. La existencia de un episodio maniaco es diagnóstica para el denominado trastorno bipolar, sin embargo, la presentación de síntomas de manía de forma tardía en un paciente sin antecedentes de trastornos afectivos previos obliga a descartar causas de manía secundaria antes de considerar el diagnóstico de trastorno bipolar. La causa más frecuente de aparición de sintomatología maníaca en la tercera edad es la patología vascular cerebral, sobre todo cuando afecta al tálamo y al hemisferio derecho, además de cualquier lesión ocupante de espacio en esos territorios. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas hay que considerar su aparición en la enfermedad de Parkinson (EP), en ocasiones relacionable con fármacos dopaminérgicos, así como su diagnóstico diferencial en la demencia frontotemporal (DFT), variante conductual⁹.

Los dominios cognitivos afectados en episodios de manía refuerzan el papel de las alteraciones cognitivas en los trastornos afectivos. Incrementan también la complejidad en el diagnóstico diferencial de un episodio de manía en pacientes con deterioro cognitivo.

De forma similar a lo expuesto en la depresión puede ocurrir en la manía primaria. Diversas áreas cognitivas están alteradas, especialmente en aquellas tareas que evalúan atención, memoria, funciones ejecutivas y rapidez psicomotora. Los rasgos más consistentes son la alteración de la atención sostenida, la respuesta inhibitoria alterada y las dificultades en la organización de información verbal durante el proceso de codificación¹⁰.

4. APATÍA Y COGNICIÓN

La presencia de apatía como síntoma de alteración cognitiva o afectiva es frecuente, de diagnóstico diferencial complejo y con consideraciones pronósticas relevantes. La apatía se caracteriza por un déficit persistente de la motivación, existiendo además una disminución de la voluntad, del interés por las actividades y de la iniciativa, conjuntamente con una disminución de la respuesta afectiva frente a estímulos positivos o negativos. Los pacientes apáticos presentan un deterioro funcional en actividades de la vida diaria mayor del que pudiera corresponder al grado de severidad del deterioro cognitivo que presentan¹¹.

Discriminar psicopatológicamente la apatía de la depresión es clave, ya que el pronóstico varía y las opciones terapéuticas son diferentes y a veces con efectos antagónicos.

Su prevalencia en patología neurodegenerativa es alta, sobre todo en enfermedad de Alzheimer (EA), en la que hasta un 90 % de los pacientes presenta apatía a lo largo del curso de la enfermedad. La apatía se presenta en la EA como inhibición afectiva, reducción de la actividad intelectual de planificación y enlentecimiento de la capacidad de pensamiento y del recuerdo, habitualmente desde estadios iniciales, de for-

ma persistente en la evolución y vinculada a un peor pronóstico. El diagnóstico diferencial con un síntoma afectivo (también con un déficit motivacional primario) es clave, ya que las opciones terapéuticas son diferentes y a veces con efectos antagónicos. El predominio de un ánimo triste y la anhedonia (incapacidad para disfrutar de nada), la verbalización de sentimientos de culpa, un discurso autodespreciativo o desesperanzado no están presentes en la apatía, que se caracteriza precisamente por la ausencia de respuesta emocional¹². Desde un punto de vista neuroanatómico y funcional la apatía en EA se relaciona en mayor grado con la hipoperfusión de los circuitos fronto-subcorticales (sobre todo cíngulo anterior), y déficits colinérgicos y dopaminérgicos. La depresión en EA estaría más relacionada con cambios en áreas fronto-estriatales y circuitos límbicos subcorticales (*locus ceruleus*, *sustancia nigra*, hipocampo e hipotálamo), así como con un desequilibrio en la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica. De ahí que los agentes serotoninérgicos con frecuencia mejoran la depresión, pero pueden empeorar la apatía, y, por el contrario, agentes dopaminérgicos mejoran la apatía, pero pueden ser ineficaces en la depresión. Se ha discutido la mejor alternativa psicofarmacológica para el tratamiento de la apatía en demencia¹³. El metilfenidato (dosis entre 5 y 20 mg/día) de administración matutina (para reducir el efecto sobre el patrón de sueño) aparece como alternativa farmacológica novedosa con mejoría en variables clínicas y funcionales en pacientes con EA y apatía¹⁴.

El infradiagnóstico de ansiedad en patología neurodegenerativa se relaciona con su falta de conceptualización.

5. ANSIEDAD Y COGNICIÓN

La ansiedad es una manifestación multicomponente (síntomas cognitivos, disautonómicos y/o motores) desagradable y vaga, que se convierte en patológica cuando no aparece circunscrita a un mecanismo de alerta y adaptación ante una situación percibida como amenazante. Su infradiagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas podría explicarse por la merma del componente cognitivo en esta patología y por la expresión polimorfa y multifactorial de la ansiedad en estadios avanzados. La falta de consenso acerca de la conceptualización de la ansiedad con deterioro cognitivo es otro factor contribuyente. Su presencia se asocia con peores resultados de salud: más alteraciones conductuales y del sueño, empeoramiento del rendimiento cognitivo y mayor limitación funcional con mayor riesgo de institucionalización y sobrecarga del cuidador¹⁵. Cuando el deterioro cognitivo es leve, la ansiedad se relaciona con la percepción subjetiva de los déficits, y a medida que el deterioro progresa o su morfotipo varía, se relaciona con la dificultad de la modulación de la respuesta ante circunstancias adversas mínimas, manifestándose con una expresión clínica atípica. En cualquier caso, suele prevalecer la expresión conductual sobre la verbalización de tensión o malestar interno.

Los síntomas de ansiedad asociados al deterioro cognitivo son multifactoriales, relacionables con la disregulación de la neurotransmisión, las lesiones estructurales o por el efecto de situacio-

nes médicas o tóxicas subyacentes. La ansiedad como trastorno psiquiátrico específico aparece con mayor frecuencia en los estadios iniciales de las enfermedades neurodegenerativas (sobre todo el trastorno de ansiedad generalizada) asociada a la percepción de merma ya aludida.

De modo empírico, los antidepresivos con efecto serotoninérgico son el tratamiento de elección, evitando en lo posible la prescripción de benzodicepinas y considerando el uso de antiepilépticos como coadyuvante⁸.

6. PARTICULARIDADES DE ALGUNAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

6.1. Enfermedad de Alzheimer

En estadios iniciales de la EA son habituales la inatención y las dificultades para la retentiva. Estos déficits se pueden considerar síntomas cognitivos, que se mantienen y progresan sin conciencia de déficit, pudiendo asociar síntomas afectivos que constituyan un cuadro comórbido o bien formar parte de SCPD, siendo entonces característicamente variables y con tendencia a desaparecer. De cualquier manera, estos SCPD no son irrelevantes, ya que explican disfuncionalidad, mortalidad y son la principal causa de institucionalización¹⁶.

Existen criterios diagnósticos de utilidad clínica específicos para la depresión en enfermedad de Alzheimer.

La sintomatología depresiva es más leve si el componente vascular es nimio o no existe. En estadios más avanzados de la EA la apatía, como entidad claramente diferenciada de un cuadro afectivo (ver apartado previo), es el síntoma más prevalente.

Existen criterios diagnósticos específicos para la depresión en EA que podrían resultar de utilidad para los clínicos con menos formación en exploración psicopatológica. Son criterios derivados y adaptados de los de un episodio depresivo mayor, menos exigentes en la captación fenomenológica, pero parecidos en lo esencial. No se requiere la presencia de los síntomas con frecuencia casi diaria y se han añadido los criterios de irritabilidad y aislamiento social, mientras que la anhedonia (más difícil de evaluar) se cambia por los afectos positivos disminuidos en respuesta al contacto social y actividades cotidianas (Tabla II)¹⁷.

6.2. Demencia vascular (DV)

La prevalencia y la gravedad de los episodios depresivos es mayor que en la EA. La localización neuroanatómica condiciona la patoplastia del cuadro, siendo características la apatía y la labilidad emocional¹⁸. Lo vascular, como contribuyente etiopatogénico determinante, comparte las particularidades descritas previamente en la depresión vascular en cuanto a los factores de riesgo vascular y la respuesta al tratamiento.

Tabla II. Criterios de Olin y cols. para el diagnóstico de depresión en una demencia tipo EA

1. Al menos tres de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> a. Humor deprimido clínicamente significativo* b. Afecto o placer positivo disminuido en respuesta al contacto social o las actividades cotidianas c. Tendencia a aislamiento social d. Disrupción en apetito e. Disrupción en sueño f. Cambios psicomotores** g. Irritabilidad h. Fatiga o pérdida de energía i. Sentimientos de inutilidad, desesperanza o culpa j. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio
2. Se reúnen todos los criterios para demencia tipo EA
3. Los síntomas causan un distrés o disrupción clínicamente significativo en el funcionamiento
4. Los síntomas no ocurren en el curso de un delirium
5. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (fármacos o drogas de abuso)
6. Los síntomas no se deben a otros diagnósticos psiquiátricos mayores en el eje I. Especificar: <ul style="list-style-type: none"> a. Con psicosis de la demencia tipo EA b. Con otros SCPD significativos c. Con historia previa de trastornos afectivos

*Síntomas presentes al menos dos semanas, que afectan al funcionamiento del paciente, y al menos uno es 1 o 2.

**No se incluirán síntomas relacionados claramente con otra enfermedad médica o que sean claramente síntomas no afectivos de la demencia (ej. pérdida de peso por dificultades en la ingesta).

6.3. Demencia frontotemporal (DFT)

La variante conductual (subtipo inhibido/impulsivo) se caracteriza, además, por la presencia de perseveración, irritabilidad, hipersexualidad e hiperoralidad. Los cambios son de instauración progresiva, no se aprecian necesariamente sentimientos de grandeza ni una disminución de la necesidad de dormir. Tampoco hay alteraciones formales del discurso (más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad), ni facilidad de distracción, lo que lo diferencia de un episodio maniaco¹⁹. Las variantes semántica y afasia progresiva fluente, aunque puedan presentar sintomatología en la línea de lo previo, se identifican por el trastorno del lenguaje.

En las tres variantes los síntomas depresivos son prevalentes y pueden explicarse desde la afectación compartida del córtex prefrontal²⁰. Presentan frecuentemente características de depresión atípica (aumento de peso o de apetito, hipersomnia, parálisis plúmbea, patrón prolongado de sensibilidad de rechazo interpersonal). También es característica la presencia de apatía con una autoestima inapropiadamente conservada, con lo que dado lo descrito de la variante

conductual, hacen considerar el diagnóstico diferencial con un episodio depresivo de características mixtas, sobre todo dada la ausencia de alteraciones cognitivas relevantes en el inicio.

El reto del diagnóstico diferencial en la presentación de la variante conductual radica en el predominio de alteraciones conductuales y en la edad, y se incluyen también en el diagnóstico diferencial de esquizofrenia de inicio tardío y el déficit de atención e hiperactividad en el adulto²¹. La utilización de antipsicóticos en el tratamiento y la aparición de sintomatología psicomotora más florida, relacionable con el parkinsonismo que en cierto grado tiene que estar presente en las tres variantes, puede orientar el diagnóstico.

6.4. Demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson

Ambas son enfermedades consideradas dentro del grupo de las alfasinucleopatías y comparten la expresión clínica del mismo marcador histopatológico (cuerpos de Lewy constituidos principalmente por dicha proteína) que se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas, alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuación, además de la sensibilidad a los neurolépticos en diferente grado. En este contexto, lo paradigmático es la afectación psicomotora, tanto a nivel de la expresión clínica como en las reacciones adversas a determinadas elecciones psicofarmacológicas. Desde el punto de vista terapéutico, parece lógico seleccionar moléculas con menos extrapiramidalismo (bupropion, mirtazapina, agomelatina, tianeptina), así como considerar el ajuste de fármacos antiparkinsonianos en el caso de estar prescritos. Los síntomas depresivos son altamente prevalentes y de gran intensidad, similar a lo descrito en la EA, sobre todo en el inicio de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico diferencial.

Los vínculos entre la psiquiatría y la neurología se hacen más evidentes en estas tres últimas entidades^{21,22}, por las manifestaciones psicológicas y conductuales a que dan lugar.

7. PAPEL DE LA PSICOFARMACOLOGÍA Y DE LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)

El tratamiento psicofarmacológico de los SCPD requiere de la consideración inicial de la posible existencia de causas médicas o ambientales que los causen, sobre todo cuando la instauración es aguda o subaguda. También de una exploración psicopatológica reglada que permita el diagnóstico diferencial con un cuadro afectivo comórbido a través de una adecuada filiación fenomenológica. Estos aspectos son determinantes, ya que el abordaje a todos los niveles, también el psicofarmacológico, será diferente^{13,23}.

Los vínculos entre la psiquiatría y la neurología se hacen evidentes en las alfasinucleopatías y en la variante conductual de la demencia frontotemporal.

Individualización de la estrategia psicofarmacológica, teniendo en cuenta el perfil de daño cognitivo.

En el caso de tratarse de SCPD, el primer paso sería un manejo preventivo seguido de técnicas psicológicas conductuales. La identificación y modificación de eventos desencadenantes de agitación puede prevenirla. Determinados síntomas conductuales (deambulación errática, reiteración de preguntas, opositorismo o conductas sociales inapropiadas) responden mejor a intervenciones no farmacológicas. Programas de entrenamiento y atención a la sobrecarga de cuidadores, así como programas de ejercicio físico multicomponente de los pacientes, han demostrado mejorar de forma significativa la funcionalidad²⁴.

7.1. Antidepresivos

Los antidepresivos han demostrado efectividad, siendo los resultados más heterogéneos en cuanto a los déficits cognitivos. Los antidepresivos con mayor efecto anticolinérgico son los menos recomendados, dados los efectos de sedación y alteraciones mnésicas (antidepresivos tricíclicos, IMAO, paroxetina). Son necesarios estudios con diseños más específicos para patología neurodegenerativa²⁵.

El uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con patología neurodegenerativa tipo demencia ha sido ampliamente estudiado, aunque son pocos los estudios con rigor metodológico. Son bien tolerados y han demostrado ser moderadamente efectivos para sintomatología depresiva y ansiosa, pero sin utilidad para otros SCPD²⁶. Las herramientas de identificación de síntomas neuropsiquiátricos utilizadas habitualmente no afinan en la exploración neuropsicológica y los matices en el diagnóstico diferencial expuestos a lo largo del capítulo no quedan debidamente resueltos. La vortioxetina, de reciente aparición, ha demostrado mayor eficacia en la resolución de los síntomas cognitivos asociados a un episodio depresivo.

Fármacos como la venlafaxina, bupropion, mirtazapina, duloxetina, vortioxetina, tianeptina o agomelatina son eficaces aunque la evidencia es menor que para los ISRS²⁷. Su indicación se basa en características farmacocinéticas y perfil de seguridad, pero sobre todo en la fenomenología del cuadro.

7.2. Antipsicóticos (APS)

En cualquiera de las indicaciones (tratamiento de semiología psicótica, episodios de manía, episodios depresivos graves refractarios o como tratamiento puntual de determinados SCPD con importante repercusión conductual) es de particular relevancia su perfil de efectos adversos cognitivos. En el apartado de los SCPD es particularmente relevante ponderar el balance riesgo/beneficio con pautas cada vez más claras de indicación²⁸.

Los APS pueden mejorar la parte afectiva y psicótica, pero tienen efectos adversos propios a nivel cognitivo. Los APS típicos, al reducir la dopamina en el área mesolímbica, explican disfunción en la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y habilidades motoras. Los APS atípicos, que comparten antagonismo 5HT_{2A}, producirían un incremento de dopamina en la corteza prefrontal, lo que explicaría los efectos menos deletéreos en lo neurocognitivo,

de ahí su recomendación preponderante. En particular, el aripiprazol incrementa la liberación de acetilcolina a través del agonismo parcial de 5-HT_{1A}, además del agonismo parcial D₂. La paliperidona mejora a la risperidona al no tener efecto anticolinérgico²⁹, mientras que la quetiapina tiene menor incidencia de síntomas extrapiramidales.

Dados los condicionantes previos en patología neurodegenerativa, sobre todo en la esfera cognitiva con implicaciones funcionales, tiene especial relevancia su inicio a dosis bajas, así como la retirada tras la estabilización de la situación que motivó su indicación, por lo que existen recomendaciones al respecto³⁰.

7.3. Estabilizadores del humor

El litio puede estar indicado en casos de trastorno bipolar comórbido, teniendo en cuenta las precauciones necesarias en cuanto a su riesgo de intoxicación por interacciones farmacológicas o presencia de disminución de la función renal.

La terapia electroconvulsiva es una técnica eficaz, también en patología neurodegenerativa.

La indicación de antiepilépticos (valproato, lamotrigina o carbamazepina), más allá de la epilepsia o del trastorno bipolar, se basa en datos empíricos ponderándose su poca interferencia neurocognitiva. De ahí que se plantean como alternativas seguras para la optimización conductual en patología neurodegenerativa, ya sea desde SCPD (con menor evidencia)³¹ o como estabilizadores en un trastorno afectivo recurrente.

7.4. Papel de la TEC

La indicación de la TEC se basa en consideraciones clínicas, como la necesidad de una respuesta rápida (riesgo suicida o inanición), el desbalance riesgo-beneficio frente al tratamiento farmacológico o la respuesta previa a la técnica. Tiene su principal indicación en el trastorno depresivo uni o bipolar con o sin síntomas psicóticos, pero también en episodios de manía, descompensaciones de cuadros psicóticos (esquizofrenia paranoide o trastorno esquizoafectivo), enfermedad de parkinson, catatonia o síndrome neuroléptico maligno³².

Estudios en población general mostraron que tras la TEC puede producirse: estado confusional y cambios en concentración, atención mantenida, orientación, memoria retrógrada y reproducción de información autobiográfica, la mayoría reversibles. La presencia de patología vascular cerebral o deterioro cognitivo establecido se relaciona con una mayor persistencia de deterioro mnésico retrógrado, aunque presentan una clara mejoría respecto al rendimiento cognitivo objetivado durante el cuadro que motivó la indicación³³.

Es una técnica eficaz y segura en la que la presencia de patología neurodegenerativa, así como el grupo etario, no constituyen una limitación, estando absolutamente indicada en ambos casos en las situaciones clínicas previamente descritas³⁴.

CASO CLÍNICO

(Este caso clínico se presentó en forma de comunicación tipo póster en la XXIII Reunión de la SEPG. Bilbao, 23 al 25 de febrero de 2017).

Con este caso pretendemos ilustrar el complejo abordaje de un cuadro en el que la presentación clínica abrupta enmascara un proceso subyacente.

Paciente de 73 años con un nivel premórbido alto (médico jubilada hace tres años), fumadora activa y con antecedentes familiares de primer grado (hija) de trastorno bipolar, que debuta con sintomatología maniforme.

La paciente acude a un servicio de urgencias hospitalarias de un hospital terciario traída por sus familiares. Presenta un cuadro de irritabilidad de días de evolución, autonegligencia creciente y aislamiento. El equipo de psiquiatría realiza una valoración tras descartarse un proceso infeccioso-metabólico con pruebas complementarias añadidas a la anamnesis y exploración clínica que realiza el área de medicina de urgencias (neuroimagen tipo TAC craneal, determinaciones analíticas, pruebas de radiología convencional y electrocardiograma). En la TAC se aprecian lesiones vasculares múltiples. En la evaluación inicial se destaca taquipsiquia, presión del habla, expansividad e inadecuación conductual, así como una llamativa pobreza ideatoria. Se recogen preocupaciones hipocondríformes y realiza una demanda de exploraciones complementarias con justificaciones desde su formación médica, que no se sostienen con argumentación científica. La información aportada por el entorno es la constatación de un cambio en la autonomía progresivo en el último año. Inicialmente hablan de rigidificación de conductas, menos tolerancia a demandas que antes le resultaban triviales y cambios en rutinas en lo que se refiere a relaciones interpersonales. A lo largo de los tres meses previos a la valoración había cambiado de modo significativo sus hábitos alimentarios y perdido peso también de modo significativo. Rechazaba el contacto, incluso telefónico, con familiares y amigos y su trato era displicente, desconsiderado y con respuestas fuera del contexto temático que trataban. El día de la derivación al servicio de urgencias, cuando acuden los familiares al domicilio y finalmente pueden acceder, describen una situación de insalubridad que no había la semana previa (al menos de modo tan llamativo). Se decide un ingreso en la unidad de psiquiatría con el diagnóstico inicial de episodio maniaco de etiología a filiar. Dados los hallazgos en la neuroimagen inicial, los factores de riesgo vascular previos y la información del relato cronológico de la que se disponía se solicita valoración por neurología. Se realiza una neuroimagen tipo resonancia magnética nuclear que informa de lesiones vasculares subagudas en territorio temporoinsular y frontal prefrontal derechos y hemisfero izquierdo, cuyo correlato clínico se invita a realizar. Asimismo, se completa un estudio ecográfico neurovascular y cardíaco que descarta alteraciones a ningún otro nivel. La paciente es valorada también por el servicio de medicina interna, que descarta (incluyendo estudio endoscópico) proceso alguno que explique la variación ponderal más allá del cambio en el

patrón alimentario. Desde un punto de vista farmacológico se inicia aripiprazol (parenteral puntual y oral) y oxcarbazepina (estabilizador utilizado en su hija, con diagnóstico de trastorno bipolar) con buena tolerancia y respuesta.

Su evolución durante el ingreso es hacia una mejoría progresiva de su cuadro afectivo en cuanto a mejora de irritabilidad, expansividad, labilidad e insomnio. Describe síntomas hipocondríformes sin certeza delirante con una argumentación excéntrica y poco congruente con su formación previa. Se hace patente un claro empobrecimiento ideoafectivo, expresión de un deterioro cognitivo multidominio con disfunción ejecutiva y rigidez cognitiva.

En este caso, la patoplastia de la expresión psicopatológica y la dimensión conductual en una paciente con una alta reserva cognitiva previa dificulta la orientación etiológica. No obstante, la hipótesis vascular parece la de mayor peso frente a la degenerativa primaria como proceso subyacente; inicialmente por los factores de riesgo vascular y la presentación clínica y finalmente tras la realización de un estudio neurovascular completo. La enfermedad cerebrovascular de instauración subaguda y sin clínica motora genera dificultades diagnósticas, aunque el debut de clínica afectiva mayor (episodio maniaco) en este grupo etario orienta hacia una etiología vascular, o cuanto menos a la existencia de un correlato estructural subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44(10):2029-40. DOI: 10.1017/S0033291713002535.
2. Russo M, Mahon K, Burdick KE. Measuring cognitive function in MDD: emerging assessment tools. *Depress Anxiety* 2015;32(4):262-9. DOI: 10.1002/da.22297.
3. Douglas KM, Porter RJ, Knight RG, Maruff P. Neuropsychological changes and treatment response in severe depression. *Br J Psychiatry* 2011;198(2):115-22. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.080713.
4. Nakano Y, Baba H, Maeshima H, Kitajima A, Sakai Y, Baba K. Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *J Affect Disord*. 2008;111(1):46-51. DOI: 10.1016/j.jad.2008.01.027.
5. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol* 2017;54(7):4847-65. DOI: 10.1007/s12035-016-0032-y.
6. Alexopoulos GS, Kiess DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(1):98-106.
7. Sundbøll J. Depression, stroke, and dementia in patients with myocardial infarction. *Dan Med J* 2018;65(4).
8. Agüera Ortiz L, Cervilla Ballesteros J, Martín Carrasco M. *Psiquiatría Geriátrica*. 2 nd. Elsevier-Masson; 2009. 1080 p. ISBN: 98-84-458-1579-3
9. Mendez MF. Mania in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep [Internet]* 2000;2(5):440-5.

10. Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord* 2018;20(3):184-94. DOI: 10.1111/bdi.12595.
11. Marin. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1(4):304-14. DOI: 10.1053/SCNP00100304.
12. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(2):246-9. DOI: 10.1016/j.archger.2008.09.002.
13. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(11):103. DOI: 10.1007/s11920-016-0737-7.
14. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Ramirez D, Monga V, Bopp MM, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018;175(2):159-68. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17030316.
15. Seignourel PJ, Kunik ME, Snow L, Wilson N, Stanley M. Anxiety in dementia: a critical review. *Clin Psychol Rev* 2008;28(7):1071-82. DOI: 10.1016/j.cpr.2008.02.008.
16. Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV. The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(6):581-6. DOI: 10.1097/01.yco.0000245746.45384.0e.
17. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):125-8.
18. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2(2):89-98.
19. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013;347:f4827. DOI: 10.1136/bmj.f4827.
20. Elderkin-Thompson V, Boone KB, Hwang S, Kumar A. Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(5):753-71. DOI: 10.1017/S1355617704105067.
21. Pose M, Cetkovich M, Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Torralva T, Manes F. The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adulthood. *Int Rev Psychiatry* 2013;25(2):159-67. DOI: 10.3109/09540261.2013.769939.
22. Weintraub D. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: what geriatric psychiatry can learn. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(6):497-500. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.02.020.
23. Ahunca Velásquez LF. [Beyond Cognitive Impairment: Neuropsychiatric Symptoms in Neurodegenerative Dementias]. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017;46 Suppl 1:51-8. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.05.006.
24. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1211-20. DOI: 10.2147/NDT.S163842.
25. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2017;58(3):725-33. DOI: 10.3233/JAD-161247.
26. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane database Syst Rev* 2018;8:CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.pub2.
27. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Piccininni C, Sardone R, Dibello V, et al. Pharmacotherapy for the treatment of depression in patients with alzheimer's disease: a treatment-resistant depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(8):823-42. DOI: 10.1080/14656566.2018.1471136.
28. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, et al. Antipsychotic Use in Dementia. *Can J Psychiatry* 2017;62(3):170-81. DOI: 10.1177/0706743716673321.

29. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:757-77. DOI: 10.2147/TCRM.S117321.
30. Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(11):1389-98. DOI: 10.1007/s00228-017-2314-3.
31. Yeh Y-C, Ouyang W-C. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28(4):185-93. DOI: 10.1016/j.kjms.2011.10.025.
32. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, McCall W V. When All Else Fails: The Use of Electroconvulsive Therapy for Conditions Other than Major Depressive Episode. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41(3):355-71. DOI: 10.1016/j.psc.2018.04.002.
33. Oudman E. Is electroconvulsive therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review. *J ECT* 2012;28(1):34-8. DOI: 10.1097/YCT.0b013e31823a0f5a.
34. Meyer JP, Swetter SK, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in Geriatric Psychiatry: A Selective Review. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41(1):79-93. DOI: 10.1016/j.psc.2017.10.007.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(1):98-106.
2. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(2):246-9. DOI: 10.1016/j.archger.2008.09.002.
3. Tascone LDS, Bottino CM de C. Neurobiology of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A critical review with a focus on neuroimaging. *Dement Neuropsychol* 2013;7(3):236-43. DOI: 10.1590/S1980-57642013DN70300002.
4. Baquero M. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin Cases* 2015;3(8):682. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i8.682.
5. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klimová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1211-20. DOI: 10.2147/NDT.S163842.

Con la colaboración de:

