GRUPO DE TRASTORNOS DE LA CONDUCTA Y DEL MOVIMIENTO DURANTE EL SUEÑO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SUEÑO (SES)

ÍNDICE

1. Parasomnias NREM en el adulto

2. Trastorno por ingesta nocturna durante el sueño y sexsomnia

3. Parasomnias REM en el adulto

4. *Status dissociatus*

5. Epilepsia y sueño

6. Síndrome de piernas inquietas en el adulto

7. Movimientos periódicos de las extremidades en el adulto

8. Parasomnias en niños

9. Movimientos rítmicos durante el sueño en niños

10. Síndrome de piernas inquietas en niños

11. Movimientos periódicos de las extremidades en niños

ISBN: 978-84-09-18915-1

AUTORES

- Aguilar Andújar, María. Responsable de la Unidad de Trastornos del Sueño. Servicio Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Díaz Román, Mónica. Unidad de sueño. Servicio de Neurofisiología. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia.
- Gaig, Carles. Servicio de Neurología. Unidad Multidisciplinar de Trastornos de Sueño. Hospital Clínic de Barcelona.
- García-Borreguero, Diego. Instituto del Sueño. Paseo de la Habana 151. 28036 Madrid.
- García de Gurtubay Galligo, Iñaki. Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica. Unidad multidisciplinar de sueño. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
- Gomez Siurana, Enriqueta. S. de Neurofisiología. Unidad de Sueño. Hospital U. y P. la Fe. Valencia.
- Iznaola Muñoz, Carmen. Unidad de Sueño. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Larrosa, Oscar. Neurofisiólogo clínico. Responsable de Unidad de Trastornos del Sueño, Hospital Quironsalud Sur de Alcorcón. Madrid.
- Martínez Martínez, Mª Ángeles. Servicio de Neurofisiología Clínica. Unidad Multidisciplinar de Sueño y Ventilación. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

- Merino Andreu, Milagros. Coordinador de la Unidad de Trastornos Neurológicos de Sueño y Unidad pediátrica de Trastornos de Sueño. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Director del Programa de Medicina del Sueño. Hospital Rúber internacional. Madrid.

- Pérez-Carbonell, Laura. Servicio de Neurología. Unidad Multidisciplinar de Trastornos de Sueño. Hospital Clínic de Barcelona.

- Pérez Díaz, Hernando. Unidad Multidisciplinar de Trastornos de la Vigilia y el Sueño. Programa de Epilepsia. Centro de Neurología Avanzada. Sevilla-Málaga.

- Poza Aldea, Juan José. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

- Pujol, Montserrat. Servicio de Neurología y Unidad Multidisciplinar del Sueño, Hospital Santa María de Lleida.

- Sánchez Barros, Cristian. Instituto del Sueño. Paseo de la Habana 151. 28036 Madrid.

- Sans Capdevila, Oscar. Director Médico AdSalutem Institute. Coordinador Unidad de Sueño, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

- Sansa, Gemma. Servicio de Neurología y Unidad Multidisciplinar del Sueño, Hospital Parc Taulí. Sabadell.

- Santamaría, Joan. Servicio de Neurología. Unidad Multidisciplinar de Trastornos de Sueño. Hospital Clínic de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo de recopilación y actualización de diferentes trastornos de la conducta y del movimiento durante el sueño, pretende ser la carta de presentación y punto de partida del grupo de trabajo de la SES, a partir del cual profundizar y seguir trabajando en su conocimiento, siendo el siguiente objetivo el desarrollo de una guía clínica con diferentes algoritmos de decisión de acceso rápido y fácil.

Coordinadores del grupo de trastornos de la conducta y del movimiento durante el sueño de la SES:

Oscar Larrosa

Laura Pérez-Carbonell

Alex Iranzo

Enriqueta Gómez Siurana

1. PARASOMNIAS NREM EN EL ADULTO

Enriqueta Gómez Siurana

Mónica Díaz Román

Carmen Iznaola Muñoz

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

El sueño puede estar asociado con diversos tipos de comportamientos clínicos paroxísticos, de aparición en diferentes situaciones, que con frecuencia muestran unas manifestaciones similares, siendo la relación entre el sueño y dichos comportamientos un hecho complejo.

Las parasomnias NREM del despertar se caracterizan por la presencia de eventos paroxísticos motores, comportamientos anormales o experiencias relacionadas con el sueño, tanto al inicio, como durante el sueño o al despertar, y que implican activación del sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo y del área emocional. Las mencionadas parasomnias NREM se presentan en un espectro de diferentes manifestaciones que incluyen: despertares confusionales, terrores nocturnos y sonambulismo.

Los aspectos en el niño y otras manifestaciones clínicas de este grupo de alteraciones como el trastorno por ingesta durante el sueño y sexsomnia, se tratarán en otros capítulos.

Estos episodios se producen como consecuencia de un despertar brusco o incompleto desde el sueño NREM generalmente la fase N3 o sueño de ondas lentas. La evolución suele ser benigna y solo se considera como alteración cuando afectan al sueño nocturno y/o tienen repercusión en la actividad durante el día.

Las parasomnias NREM del despertar en el adulto suelen ser poco frecuentes, autolimitadas y episódicas. Su estudio sistemático es escaso, con publicación de casos o series pequeñas sin ensayos controlados y randomizados sobre las intervenciones, ni

guías disponibles, por lo que el nivel de evidencia para las opciones de tratamientos es bajo y limitado a la opinión de expertos [1].

Estudios recientes con electroencefalogramas (EEG) intracerebrales en vigilia y sueño, sugieren que la coexistencia de actividad electrofisiológica de vigilia (*wake like*) y sueño (*sleep like*) es una característica del cerebro humano. Ambos estados no son mutuamente excluyentes, siendo este aspecto compatible con los hallazgos clínicos de las parasomnias NREM del despertar con activación motora y emocional junto con comportamientos desinhibidos, disminución de la consciencia y amnesia del episodio [2].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios clínicos diagnósticos según la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3) incluyen: (i) episodios de despertar incompleto desde el sueño, (ii) con respuesta inapropiada o ausente frente a los estímulos durante los mismos, (iii) el componente onírico asociado, si lo hay, se reduce a escenas simples y (iv) con amnesia completa o parcial del episodio. Durante los episodios la persona aparece confusa y desorientada durante varios minutos o durante todo el episodio [3].

El momento de presentación de los episodios es durante el primer tercio de la noche coincidiendo con el episodio más largo del sueño lento (N3).

Aunque las parasomnias son consideradas como benignas, sin excesivo impacto en el sueño (especialmente en niños), su reconocimiento es importante sobre todo cuando ocasiona situaciones difíciles, peligrosas o embarazosas, tanto para la persona que lo padece como para su entorno. Es importante, así mismo, un correcto diagnóstico, ya que no deben confundirse con crisis epilépticas, sobre todo con crisis del lóbulo frontal

(aunque en ocasiones puedan coexistir), ni deben ser interpretados como alteración psicológica [1,4].

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Este tipo de parasomnias predominan en la infancia, aunque también se observan en el 1-4% de los adultos. El 60-70% de adultos con parasomnias NREM del despertar refieren historia de al menos un episodio en la infancia.

El despertar confusional es frecuente en niños menores de 13 años con una prevalencia del 17%. En mayores de 15 años se sitúa en el 3-4%, sin diferencias por sexo. En niños suele desaparecer a los 5 años y en adultos desaparece en el curso de un año entre el 4,2 y 15,2% [5].

El sonambulismo tiene una prevalencia en el niño entre los 4-8 años del 10 al 20%, suele desaparecer en la adolescencia, aunque el inicio puede ser en la edad adulta.

Los terrores nocturnos aparecen típicamente en edad prepuberal y persisten hasta adolescencia. En una encuesta telefónica en Reino Unidos realizada en adultos aparecen en el 1-2% por año persistiendo desde la infancia en un cuarto o una quinta parte de los casos sobre todo en el sonambulismo [6].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las parasomnias NREM del despertar se expresan en un espectro de diferentes duraciones, complejidad del comportamiento tanto motor como emocional, actividad autonómica y umbral de despertar o grado de amnesia, siendo consideradas como parte de un *continuum* más que como entidades clínicas diferentes. En ocasiones coinciden los tres tipos de manifestaciones clínicas en la misma persona y en diferentes noches [2,7].

Despertar confusional

El comportamiento suele ser simple, sin llegar a salir de la cama, con movimientos sencillos como sentarse, abrir los ojos mirando alrededor, con ocasional vocalización. A veces el comportamiento puede ser inadecuado y violento en el adulto. Hay desorientación y afectación de la consciencia. La duración suele ser menor de 5 minutos, aunque pueden ser de mayor duración. El componente autonómico es discreto con aumento de la frecuencia cardiaca al inicio del episodio. El EEG durante el episodio puede mostrar persistencia de actividad delta o mezcla de actividad alfa arreactiva, con aumento de la actividad electromiográfica (EMG) (**Fig. 1**) [2,7].

Sonambulismo

El comportamiento en el adulto es más complejo que en el niño, con episodios de deambulación que se describen como rutinarios pero inapropiados tanto en el momento en el que se producen como por su condición, con potencial peligrosidad, violencia y agitación. Los ojos suelen estar abiertos durante el episodio. Hay persistencia de afectación de la consciencia y afectación del juicio, siendo difícil despertar al paciente durante el episodio. Finalizan generalmente volviendo a la cama o pueden continuar durmiendo en cualquier sitio. La duración en el adulto es mayor que en el niño, hasta una hora o más y la amnesia del episodio es típica. El intento de despertar al paciente durante el episodio puede ser dificultoso y cuando este se fuerza puede provocar una mayor confusión, agitación y desorientación provocando comportamientos de huida o agresivos.

En los adultos pueden presentarse durante sueño superficial y en la segunda parte de la noche. A nivel autonómico hay un aumento en la frecuencia cardiaca durante el episodio [2,7].

Terrores nocturnos

El comportamiento durante los mismos consiste en episodios de miedo intenso que se inician con un llanto brusco o grito, acompañado de intenso componente autonómico con frecuencia cardiaca irregular, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria y excesiva sudoración, siendo esta activación uno de los aspectos más característico de esta parasomnia. En los adultos puede ocasionar comportamientos impulsivos, pudiendo salir de la cama de forma violenta o agitada, con afectación del nivel de consciencia y por lo tanto sin un claro juicio en respuesta a las imágenes oníricas y con reacciones que pueden perjudicar al paciente o a terceros. El nivel de arousal es alto por lo que cuesta despertar. Como el resto, se acompaña de amnesia total o puede tener un recuerdo parcial de los episodios. La duración puede ser de más de 5 minutos y el intento de abortar los episodios puede ocasionar una mayor agitación. En el EEG aparece un brusco despertar desde sueño N3, con aumento de la actividad EMG submentoniana y presencia de de ondas alfa sobreimpuestas en las ondas lentas, o persistencia de ondas lentas.

Los terrores nocturnos muestran características clínicas que pueden confundir con las observadas en trastornos de pánico. Estos últimos se acompañan o siguen de vigilia completa tras los mismos con dificultad para volver a dormir y recuerdo muy vivo del episodio [8]; aunque en los terrores nocturnos del adulto se asocia alto nivel de depresión y/o ansiedad [9].

Aunque la relación entre alteración psiquiátrica y parasomnia NREM del despertar en el adulto es un aspecto de controversia, se ha sugerido en ocasiones que su persistencia en la edad adulta puede ser expresión de una patología subyacente. No hay asociación típica con psicopatología concurrente en relación al inicio, curso clínico o respuesta al tratamiento, aunque tanto la alteración psiquiátrica como la medicación utilizada para su tratamiento pueden alterar el sueño y esta parasomnia puede presentarse o reaparecer en estos casos.

FISIOPATOLOGÍA

La causa exacta de las parasomnias NREM del despertar es desconocida y se precisa más investigación para poder diferenciar mecanismos fisiopatológicos específicos, aunque comparten aspectos comunes tanto fisiopatológicos como de predisposición genética y familiar. Un estudio familiar en 4 generaciones describe el primer locus para sonambulismo en el cromosoma 20q12-q13.12 [10]. De acuerdo con estos hallazgos, el sonambulismo se transmite de forma autosómica dominante con reducida penetrancia.

En familias de sonámbulos se ha encontrado asociación con el sistema antígeno leucocitario humano (HLA) con alelos específicos (DQB1*0501), que podría ser indicativo de un factor autoinmunitario implicado [7].

Durante el sueño, la transición de unas fases a otras puede no ser completa, y el sueño y la vigilia pueden en ocasiones no ser mutuamente excluyentes, ocasionando que una persona esté parcialmente dormida y parcialmente despierta. En este periodo de disociación entre vigilia y sueño y que representa una mezcla de diferentes estados, se produce un solapamiento de fases con intrusión de un periodo de vigilia en fase de sueño NREM, ocasionando comportamientos complejos [7,11].

Una de las explicaciones fisiopatológicas de las parasomnias NREM del despertar, se basa en la teoría del estado mental disociado que asume la disfuncional coexistencia de más de un estado (vigilia-sueño) al mismo tiempo y que nos explica los síntomas clínicos de las parasomnias NREM del despertar [12]. De tal manera que determinadas conexiones neuronales (responsables de las diferentes funciones cerebrales) podrían activarse de forma no coordinada, permitiendo la inhibición de algunas funciones cerebrales y activación de otras. La activación de áreas tales como amígdala e ínsula, desacopladas del control cortical prefrontal, ocasionaría la activación sensitiva y emocional (miedo, alucinaciones, contenido mental onírico) pero al mismo tiempo hay una desactivación del córtex asociativo frontal e hipocampal con amnesia del episodio y ausencia de consciencia [13].

La activación motora que acompaña a este grupo de parasomnias se basa en la hipótesis de la activación del patrón motor generador central compartiendo manifestaciones clínicas motoras similares con crisis epilépticas nocturnas [14]. La desinhibición de los ganglios basales por inactivación de la acción inhibitoria del lóbulo frontal durante sueño NREM, permitiría una activación del patrón motor generador central localizado en tronco y médula, ocasionando los movimientos estereotipados durante el sueño [15].

Respecto al mecanismo neurofisiológico de los terrores nocturnos se piensa que puedan originarse, en parte, de forma diferente a los anteriores. Los terrores nocturnos pueden representar una alteración en la transición entre sueño lento y REM, lo que podría explicar la implicación tan importante del sistema nervioso autónomo y la

aparente imaginería vívida del contenido de los sueños que forman parte del sueño REM, hecho combinado con la dificultad de despertar propia del sueño lento. Esta hipótesis podría explicar la mayor frecuencia en niños ya que estos tienen mayor proporción de sueño REM y el buen resultado de la paroxetina en la supresión de los terrores nocturnos, mientras que en el resto de las parasomnias ha podido actuar como factor precipitante [11,12].

En el sueño normal los mecanismos de arousal o despertar en la transición desde sueño NREM ligero, se desarrolla rápidamente, mientras que en sueño NREM profundo el umbral de arousal es alto, con un proceso de despertar más largo, con una inercia al sueño alta. Los aspectos que determinan la duración de la transición a vigilia dependen de una serie de variables: duración de la vigilia y sueño previos; fase circadiana; efecto farmacológico, tanto sedante como estimulante; factores genéticos; profundidad del sueño NREM; e intensidad de las ondas delta [11].

En base a esta incompleta transición entre fases, se considera que hay una alteración en el mecanismo de arousal. Los mecanismos precipitantes de la disociación de estado en las parasomnias NREM del despertar incluyen factores que produzcan, por un lado, una persistencia de la inercia al sueño o refuerzo del sistema homeostático (ocasionarían un fracaso del cerebro en provocar una vigilia completa) y, por otro lado, situaciones o factores que favorezcan los despertares o arousals incompletos, ocasionando un aumento en la fragmentación del sueño. Dichos mecanismos precipitantes actuarían sobre personas susceptibles por una predisposición genética [16**]** (**Tabla 1**).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Polisomnografía con vídeo sincronizado

Hay evidencia limitada respecto a la utilidad de la polisomnografía (PSG) para el diagnóstico de parasomnia NREM. En un estudio por sospecha de parasomnia NREM en 124 adultos, la PSG muestra confirmación diagnóstica en el 60,5% y en un 16% la presencia de otra alteración del sueño diferente. Se encontraron factores precipitantes en el 21%. En parasomnias no complicadas la PSG muestra poco valor ya que sólo es positiva en el 5% mostrando otro diagnóstico o precipitantes no sospechados, pero resulta esencial en pacientes con hechos inusuales en el diagnóstico diferencial (18%) o factores precipitantes no sospechados (24%) [17].

El vídeo-PSG (v-PSG) nocturno es una herramienta de ayuda para valoración y facilitar el diagnóstico; nos va a permitir por un lado, detectar aquellos factores desencadenantes de los episodios asociados con otras alteraciones del sueño, sobre todo la presencia de apneas o movimientos periódicos de las extremidades, y por otro lado descartar otras alteraciones que cursan con manifestaciones clínicas similares, sobre todo la presencia de crisis epilépticas, trastornos de pánico y diferenciar los episodios de otras parasomnias.

El estudio polisomnográfico debe realizarse con un montaje que incluya más electrodos de *scalp*, sobre todo cuando se sospechen crisis epilépticas y siempre con vídeo sincronizado con la actividad del EEG, además de todas las variables respiratorias, musculares, etc. Suele realizarse en una sola noche y, a ser posible, tras la retirada progresiva y vigilada de fármacos.

La PSG proporciona confirmación diagnóstica sólo en caso de registro de un episodio con documentación del comportamiento junto con el arousal incompleto en el EEG, aunque la ausencia de episodios durante el registro no descarta el diagnóstico. Con objeto de facilitar la presentación de episodios durante el registro, ya que en ocasiones no se registran (en parte por la disminución en la proporción de sueño profundo en el laboratorio), se ha sugerido someter a los pacientes a una privación previa de sueño, que junto con un despertar forzado durante el sueño, podría facilitar la presencia de dichos episodios, aunque en ocasiones la propia privación de sueño puede mejorar el sueño y evitar la aparición de episodios dada la disminución de arousal tras la privación.

El EEG en las parasomnias NREM es variable, se suele acompañar de la presencia de ondas lentas hipersincrónicas con frecuencias rápidas superimpuestas, pero que no evolucionan en amplitud y frecuencia como en las crisis epilépticas [18]. El arousal incompleto puede consistir en estas ondas delta o un patrón con ritmo alfa intercalado más generalizado y arreactivo, combinado con la persistencia de complejos K o husos de sueño [19].

Aunque no se han encontrado alteraciones específicas en la macroestructura del sueño de estos pacientes, se ha visto una mayor inestabilidad del sueño NREM con aumento del patrón cíclico alternante, sugiriendo que algunos hallazgos en la PSG como el aumento de sueño lento, aumento en el número de arousals en sueño lento y ondas delta hipersincrónicas antes y después del episodio, podrían indicar una predisposición a presentar parasomnias, pero no hay un punto claro de corte que permita diferenciar por grupos [11].

No todas las parasomnias van a requerir v-PSG. Las indicaciones para la realización de la v-PSG nocturna incluyen comportamientos potencialmente violentos o dañinos; comportamientos atípicos o sugestivos de crisis; comportamientos que tengan mucha repercusión en los miembros de la casa; presencia de excesiva somnolencia durante el día; asociación con otros síntomas médicos, psiquiátricos o neurológicos; diagnóstico diferencial (trastorno de conducta de sueño REM, crisis epilépticas, pesadillas, ataques de pánico nocturnos…); persistencia o gran frecuencia de los episodios [9,18].

Diario de sueño

El seguimiento con diario de sueño ayuda a relacionar los eventos, su frecuencia y momento de aparición con otros factores desencadenantes como horarios irregulares, privación de sueño, factores de mala higiene del sueño, así como los aspectos de estrés diarios implicados en el proceso. En la mayor parte de los casos se requiere apoyo familiar o de testigos para constancia de los episodios, dado que el paciente no es consciente de los mismos. El diario debe incluir fines de semana.

Actigrafía

La actigrafía junto con el diario de sueño puede confirmar la frecuencia de los episodios así como el momento de aparición de los mismos.

Vídeos caseros

Pueden ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica.

TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento, como en el resto de cuestiones de este tipo de parasomnias, hay pocos estudios casos-control y no hay recomendaciones de agencias del medicamento, debido en parte a resultados contradictorios.

El primer paso, tras un correcto diagnóstico (**Tabla 2**), incluye determinar el nivel de severidad de los mismos. En segundo lugar, se debe averiguar y eliminar los factores precipitantes de los episodios, así como el tratamiento de otras alteraciones del sueño comórbidas identificadas, sin olvidar implementar medidas de higiene del sueño [11]. En tercer lugar, asegurar el entorno para prevenir accidentes como salvaguarda física del propio paciente y del resto de personas. Por último, valorar la necesidad de tratamiento farmacológico que suele incluir tratamiento con benzodiacepinas (BZD) y antidepresivos [1,9,11].

Antes de cualquier recomendación de tratamiento, un aspecto importante es explicar a los pacientes el tipo de problema, intentando tranquilizar tanto al propio paciente como a la familia con objeto de disminuir el estrés que suele rodear a los episodios. Se debe informar al paciente de que no tiene una enfermedad mental y de la benignidad del proceso.

En el caso de sospecha de que los fármacos puedan estar relacionados con la aparición de las parasomnias, es importante averiguar por qué fueron indicados, en especial con los hipnóticos ya que en ocasiones se recetan para un supuesto insomnio y luego se comprueba la existencia de otra alteración del sueño como un síndrome de piernas inquietas o síndrome de retraso de fase. El uso de una medicación alternativa, en caso de encontrar que las BZD son parte de problema, es complicado, ya que no existe consenso al respecto (a veces el mismo agente con otra formulación o a menor dosis

puede ser efectivo, aunque en ocasiones puede requerir supresión de la medicación sedante).

La implementación de medidas de higiene del sueño en caso de detección de irregularidades, debe ser prioritaria para estabilizar el sueño: establecimiento de horarios de sueño regulares, evitando privación de sueño así como elementos de fragmentación del sueño (ingesta de alcohol, otras drogas de acción central, ruidos nocturnos, temperatura inadecuada, presencia de reflujo gastroesofágico, problemas de dolor…). Es necesario facilitar herramientas para control del estrés.

En caso de comportamientos agresivos se debe indicar que el paciente duerma solo para evitar daños a otras personas hasta que los episodios estén controlados. Se hace preciso asegurar el entorno para evitar lesiones revisando y eliminando los elementos potencialmente peligrosos: acceso a fuego, cuchillos, armas, etc. Es recomendable colocar una alarma de puerta para detección de deambulación y evitar acceso a la apertura de ventanas por las que pueda caerse, con cierre de puertas y ventanas. Si es posible dormir en una planta baja y no olvidar estas medidas cuando se va de viaje o no se duerme en el propio domicilio, dando a conocer el problema en caso de necesidad de dormir en grupo [1].

El tratamiento farmacológico se reserva para cuando los episodios incluyen comportamientos violentos o potencialmente lesivos. El fármaco de elección son las BZD. Aunque la evidencia está basada en estudios poco consistentes, el mecanismo de acción aparentemente es a través de la supresión del arousal cortical. El clonazepam a dosis de 0,5 a 1 mg es la BZD más estudiada como tratamiento de las parasomnias con buena eficacia y bajo riesgo de tolerancia a dosis bajas, aunque no siempre es efectiva. Otras BZD como alprazolam (0,25 a 1 mg), flurazepam (15-45 mg), diazepam (2 a 10 mg) o triazolam (0,125-0,5 mg), esta última tiene una vida media corta, también pueden

ser utilizadas, aunque de estos últimos hipnóticos hay menos datos. Se deben tomar 30-60 minutos antes de la hora pensada de sueño [11].

Fármacos antidepresivos con actividad serotoninérgica pueden también ser efectivos, fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina como la paroxetina parecen efectivos solo para para los terrores nocturnos.

Respecto a otros tratamientos alternativos no farmacológicos (para los que tampoco hay ensayos controlados), incluyen hipnoterapia y psicoterapia. Esta última puede ser beneficiosa como tratamiento complementario o primario; aunque hay información contradictoria, la psicoterapia en ausencia de alteración psiquiátrica no es efectiva para la desaparición de las parasomnias, sin embargo, en pacientes en los que los episodios de parasomnias son desencadenados por estrés, la reducción del estrés por psicoterapia y el desarrollo de estrategias para control de los conflictos psicológicos debe ser considerada [14,18].

Dentro de las medidas conductuales, el despertar anticipatorio es un método generalmente usado en niños con parasomnias NREM, con la intención de despertar al paciente unos 15 a 20 minutos antes del tiempo típico de aparición de los episodios y cuando se está seguro del momento de la aparición. Debe implementarse al menos entre 1-4 semanas. En adultos no hay datos. Otro aspecto como promover siestas para evitar tanto sueño profundo por las noches también ha sido valorado aunque tampoco existen datos publicados respeto a su efectividad [18].

En la **Tabla 3** resumimos las recomendaciones para el tratamiento de las parasomnias NREM.

REFERENCIAS

1. Fleetham JA, Fleming J. Parasomnias. CMAJ. 2014;186(8):E273-80.

2. Gibbs S, Proserpio P, Terzaghi M, et al. Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. Sleep Med Rev. 2016;25:4-20.

3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 53-62, 143-155.

4. Tinuper P, Bisulli F, Provine F. The parasomnias: Mechanisms and treatment. Epilepsia. 2012;53(Suppl.7):12-19.

5. Ohayon MM, Mahowald MW, Leger D. Are confusional arousals pathological? Neurology. 2014;83(9):834-41.
6. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationships to other sleep and mental disorders. J. Clin. Psychiatry. 1999;60(4):268.
7. Howell MJ, Schenck CH: Parasomnias. In Saunders Atlas of Clinical Sleep Medicine; 2014. p. 237-53.
8. Waters F, Moretto U, Dang-Vu TT. Psychiatric Illness and Parasomnias: a systematic Review. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(7):37.
9. Berry RB. Parasomnias. In Saunders Fundamentals on Sleep Medicine; 2012. p. 567-91.
10. Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. Neurology. 2011;76(1):49-52.

11. Howell MJ, Schenck CH. NREM Sleep Parasomnias in Adults: Confusional Arousals, Sleepwalking, Sleep Terrors, and Sleep- Related Eating Disorders. In Saunders Theraphy in Sleep Medicine in Saunders; 2012. p. 559-72.
12. Mahowald MW, Cramer Bornemann MA, Schenck CH. State dissociation. Human behavior and consciousness. Curr Top Med Chem. 2011;11(19):2392-402.
13. Terzaghi M, Sartori I, Tassi I, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features on non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. J Sleep Res. 2012;21(5):502-6.
14. Horvath A, Papp A, Szucs A. Progress in elucidating the pathophysiological basis of nonrapid eye movement parasomnias: not yet informing therapeutic strategies. Nature & Science of Sleep. 2016;8:73-9.
15. Foldvary-Schefer N, Alsheikhtaha Z. Complex Nocturnal Behaviors: Nocturnal Seizures and Parasomnias. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(1):104-131.
16. Stores G. Dramatic parasomnias: recognition and treatment. BJHM. 2010; 71(9):505-10.
17. Fois Ch, Wright MA, Sechi GP, Walker MC, Eriksson SH. The utility of polysomnography for the diagnosis of NREM parasomnias: an observational study over 4 years of clinical practice. J Neurol. 2015;262(2):385-93
18. Galbiati A. Rinaldi F. Giora E. Ferini-Strambi L. Marelli S. Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias. Behavioural Neurology; 2015. ID 786928.
19. Pressman MR. Factors that predispose prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. Sleep Med Rev. 2007;11(1):5-30.

TABLAS

Tabla 1. Factores precipitantes de las parasomnias NREM

Factores que provocan aumento en la cantidad de sueño lento
Privación de sueño
Fármacos de acción central (hipnóticos, antipsicóticos, betabloqueantes, antidepresivos, etc.)
Fiebre
Enfermedades sistémicas (hipertiroidismo, lesiones vasculares talámicas…)
Trabajo a turnos
Factores que provocan interrupción del sueño
Síndrome de Apnea/Hipopnea del sueño (SAHS)
Vejiga llena
Despertar forzado (cuidadores, mascotas que despiertan)
Condiciones ambientales (ruido, frío, calor, etc.)
Movimientos periódicos de las extremidades
Estrés psicológico, ansiedad
Alcohol, cafeína, drogas de abuso, etc.

Tabla 2. Factores a tener en cuenta en el diagnóstico de las parasomnias NREM

Descartar alteraciones del sueño que ocasionen inestabilidad en el sueño

a. SAHS

a. Movimientos periódicos de las extremidades

b. Síndrome de Piernas Inquietas

c. Narcolepsia

Alteraciones médicas o tratamientos asociados con sueño inestable, incluyendo BZD.

Síndromes que ocasionen dolor o molestias por la noche.

Fármacos que ocasionen alerta (algún antidepresivo) o estimulantes y agonistas dopamina.

Confirmar la presencia de parasomnias en otros miembros de la familia y durante la infancia del propio paciente.

Buscar otras patologías incluyendo crisis epilépticas.

Momento del episodio (las parasomnias NREM predominan en el primer tercio de la noche).

Morfología de los episodios: tipo de comportamiento motor, presencia de acusado componente autonómico (orienta a terror nocturno), comportamiento de los ojos que tienden a estar abiertos, amnesia del episodio.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de las parasomnias NREM

Maximizar la estabilidad del sueño mejorando la higiene del sueño

Evitar el consumo de fármacos de acción central

Prevenir la privación de sueño.

El uso de benzodiacepinas (BZD) y fármacos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS) junto a educación sobre el sueño y control del estrés puede ser efectivo.

Evidencia anecdótica de despertar anticipatorio puede ser efectiva.

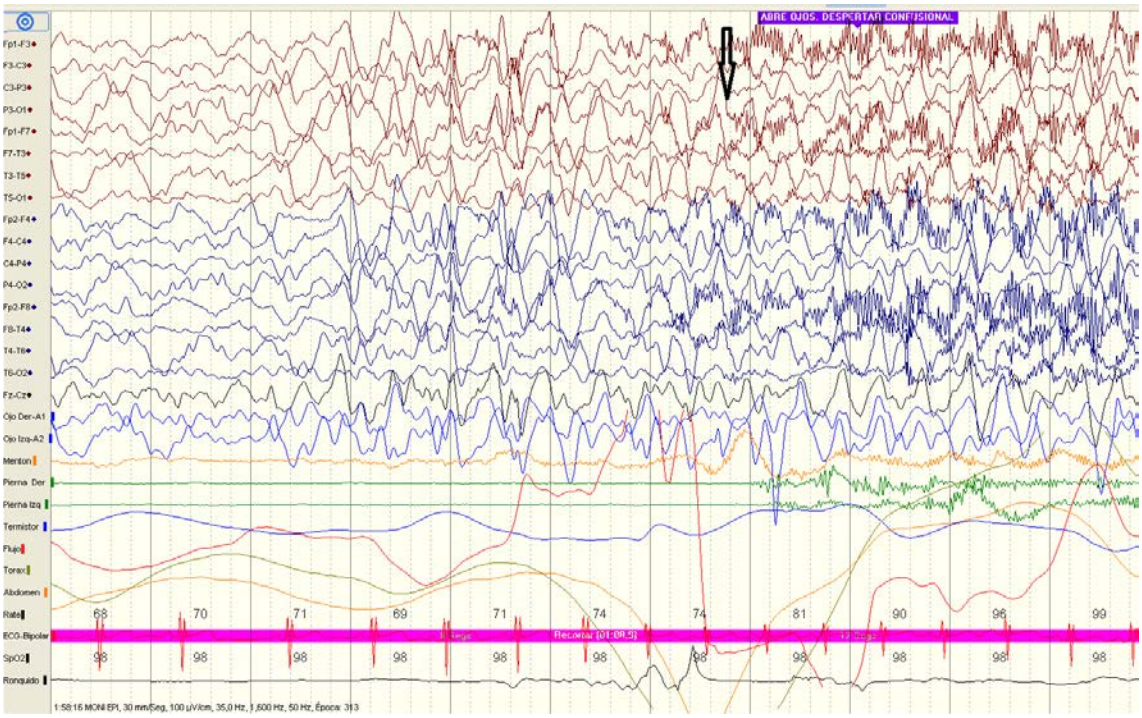
Aconsejar que

a. Que no duerman con niños y dar a conocer el problema en situaciones que conlleven dormir en grupo.
b. Dormir en planta baja si es posible.
c. Uso de colchón en el suelo.
d. Minimizar los muebles alrededor de la cama.
e. Uso de luz de seguridad.
f. Uso de material plástico en la habitación
g. Considerar la colocación de alarmas en puertas

Eliminar armas o material peligroso en el entorno del paciente.

FIGURAS

Figura 1. Episodio de despertar confusional



Desde N3 la flecha marca la activación motora con aumento de la señal de EMG en ambas piernas, persistencia de ondas lentas en las derivaciones de EEG, con artefacto de EMG en derivaciones anteriores coincidiendo con la apertura palpebral.

2. TRASTORNO POR INGESTA NOCTURNA DURANTE EL SUEÑO Y SEXSOMNIA

María Aguilar Andújar

Iñaki García de Gurtubay Gálligo

Marián Martínez Martínez

TRASTORNO POR INGESTA NOCTURNA DURANTE EL SUEÑO

Algunas parasomnias se caracterizan por presentar episodios nocturnos en los que predomina un comportamiento instintivo o primitivo, relacionado con la propia supervivencia del ser humano. Dentro de este subgrupo de parasomnias podemos incluir tanto el trastorno por ingesta nocturna durante el sueño o *Sleep Related Eating Disorder* (SRED), como las conductas sexuales durante el sueño o sexsomnias.

Los pacientes afectos de SRED presentan episodios nocturnos durante los que comen o beben de forma compulsiva e involuntaria, con alteración variable del nivel de consciencia y del recuerdo posterior. Se manifiesta, por tanto, como una entidad heterogénea que combina características propias de un trastorno de la alimentación y de un trastorno del sueño.

DIAGNÓSTICO

La última Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño de 2014 (ICSD-3), ha ubicado al SRED dentro las parasomnias NREM, junto con los trastornos del despertar (despertares confusionales, sonambulismo y terrores nocturnos) [1]. Es una ubicación un tanto arbitraria basada en que comparte características y asociaciones con algunos de estos cuadros pero por otro lado también tiene diferencias sustanciales con ellos, por lo tanto no se exige que cumpla los criterios diagnósticos generales de los trastornos del despertar, y se le han asignado criterios diagnósticos propios (**Tabla 1**).

Los episodios de ingesta pueden ser únicos o múltiples cada noche (pueden oscilar entre uno y más de diez por noche), y se caracterizan por ser totalmente involuntarios e incontrolados en ausencia de verdadera sensación de hambre. Suele

haber clara preferencia por alimentos altamente calóricos, como dulces o embutidos, hecho que contrasta con los hábitos rutinarios durante el día en el que se evitaría la ingesta de este tipo de alimentos. En algunos casos, se ha descrito el consumo de combinaciones extrañas de comida, o de alimentos peculiares que incluso pueden llegar a ser nocivos o tóxicos (pizzas congeladas, comida para gatos, productos de limpieza etc.). Es raro, sin embargo, el consumo de bebidas alcohólicas. Trabajos recientes han descrito la posibilidad de que el paciente fume durante o tras el episodio de ingesta, bajo la teoría de que ambos son "comportamientos orales" [2,3].

Como todo trastorno del sueño, y para llegar a ser considerado como tal, han de existir consecuencias nocivas para la salud derivadas de dicho comportamiento nocturno. En el caso del SRED se han descrito excesiva somnolencia diurna o fatiga derivadas de la interrupción recurrente del sueño durante la noche, sobrepeso u obesidad por la ingesta de alimentos de alto contenido calórico, problemas metabólicos (debut de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia…), anorexia matutina o distensión abdominal entre otras. Por otra parte, el paciente puede llegar a hacerse daño en el intento de conseguir o cocinar comida, sobre todo si utiliza determinados utensilios de cocina como cuchillos, o puede llegar a quemarse cocinando o bebiendo productos muy calientes [2].

Los episodios ocurren característicamente a partir de alertamientos parciales que acontecen desde cualquier estadio de sueño, aunque más frecuentemente desde estadios de sueño NREM. Los pacientes habitualmente responden al contacto físico durante los episodios con agitación y/o irritabilidad [4].

El grado de alteración del nivel de consciencia durante la ingesta nocturna y su recuerdo posterior pueden ser muy variables entre individuos diferentes, e incluso en un

mismo individuo en particular. Pueden existir variaciones del nivel de consciencia dentro del mismo episodio, entre los episodios de una misma noche o a lo largo de la evolución del trastorno. En un extremo, tendremos por tanto episodios de ingesta compulsiva caracterizados por una alteración discreta del nivel de consciencia con buen recuerdo posterior, y en el otro, episodios con alteración total del nivel de consciencia y amnesia absoluta a la mañana siguiente. Algunos autores postulan que la alteración de consciencia durante la ingesta depende, por una parte, de la duración y profundidad del sueño previo al episodio, es decir, de la inercia al sueño, y por otra, del posible tratamiento del paciente con fármacos sedantes. Es fundamental, en este sentido, que si los episodios ocurren durante la realización de una polisomnografía (PSG) los técnicos de noche evalúen en lo posible estos aspectos tanto durante como tras los episodios a la mañana siguiente.

Por último, cabe destacar que como consecuencia de los episodios de SRED se pueden desarrollar alteraciones comportamentales diurnas derivadas del sentimiento de culpa o descontrol sobre la alimentación, como la colocación de candados en el frigorífico o la reducción desmesurada de la ingesta calórica diurna. Otros comportamientos de tipo compensador en forma de purga o excesivo ejercicio físico son menos frecuentes en el SRED, aunque que su prevalencia es mayor si el paciente presenta trastornos de la alimentación durante el día.

Actualmente durante el proceso diagnóstico del SRED hay que diferenciarlo de un cuadro denominado síndrome de ingesta nocturna o *Night Eating Síndrome* (NES), con el que comparte características (episodios de ingesta compulsiva de alimentos tras la cena) e incluso con el que puede solaparse. Su principal elemento diferencial, aunque no el único, es que los episodios de NES ocurren en estado de alerta y de manera voluntaria. La distinción entre NES y SRED solo ha sido posible gracias al progresivo

conocimiento sobre el perfil de este tipo de pacientes adquirido en los últimos años y que se tratan más adelante en el apartado de manifestaciones clínicas [5].

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Muchas de las estimaciones sobre prevalencia del SRED son previas a los criterios diagnósticos de la ICSD-3, o no hacen distinción entre NES y SRED, y por tanto, debemos asumir que existe un probable sesgo de diagnóstico. Los datos más recientes consideran que su prevalencia en la población general oscila entre el 1 y 4,6% [2]. Estas cifras pueden ser mucho más elevadas en determinadas poblaciones como en pacientes ambulatorios (8,7%) o ingresados (16,7%) con diagnóstico de un trastorno alimentario, o en pacientes psiquiátricos en tratamiento con hipnóticos (8,4%) [2,4,6].

El SRED primario es claramente más prevalente en el sexo femenino (60-84%), al igual que ocurre con los trastornos alimentarios diurnos y el síndrome de piernas inquietas [7]. La edad media de comienzo de la clínica está sobre los 26 años (22-39) de edad. El SRED secundario, se relaciona a la ingesta de fármacos psicotropos, que incluyen hipnóticos (particularmente benzodiacepinas y agonistas de sus receptores), antipsicóticos o sus combinaciones, y a diferencia del SRED primario no tiene predilección por sexo, tiene un inicio más tardío (40 años), asocia casi siempre amnesia completa de los episodios y apenas se asocia a NES como comorbilidad. También se han descrito inicio de la ingesta compulsiva en relación a situaciones de estrés psicológico o con síndromes de abstinencia a sustancias diversas [2].

Se acepta que el SRED es un trastorno crónico, ya que la mayoría de pacientes que llegan a un diagnóstico refieren un comportamiento de ingesta compulsiva de más de 15 años de evolución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SRED *vs* NES

La descripción original de NES fue realizada por Stunkard en 1955 sobre un grupo de 16 pacientes obesos que compartían un patrón de ingesta cuyos tres criterios originales fueron: (i) hiperfagia vespertina (consumo de más de un cuarto de la ingesta calórica total tras la cena), (ii) insomnio de conciliación y (iii) anorexia matutina [8].

Tras este trabajo, en la bibliografía al respecto únicamente aparecen publicaciones poco relevantes de casos clínicos de NES. Ha sido en los últimos años cuando se ha registrado un creciente interés en lo que respecta tanto a trastornos de la alimentación como a trastornos del sueño así como en la interrelación entre ambos, que ha generado numerosa bibliografía y en la que los conceptos no están siempre todo lo claros que deberían. Por un lado, los investigadores del campo de los trastornos alimentarios han seguido hablando del NES como una variante nocturna de ingesta "atípica". Pero, por otro lado, los profesionales dedicados a los trastornos del sueño, y gracias a los registros de PSG nocturna, han podido describir pacientes con episodios de ingesta nocturna durante determinados periodos de sueño, con alteración del nivel de consciencia durante los mismos y amnesia posterior. Este último grupo de pacientes son los que actualmente son catalogados como SRED propiamente dichos.

Aunque SRED y NES comparten algunas de sus manifestaciones, también es cierto que tienen características diferenciales que permiten su distinción en base a: (i) el nivel de consciencia durante los episodios de ingesta, (ii) el momento del día en el que

estos se producen o (iii) el grado de asociación con otros trastornos del sueño. Mientras que los pacientes con SRED, por definición, presentarían una ingesta disfuncional sólo durante el periodo de sueño nocturno, los pacientes con NES podrían llegar a comer compulsivamente (funcional o disfuncionalmente) al no conciliar el sueño o al despertarse durante la noche, saliendo de su cama en estado de alerta para comer voluntariamente.

Tanto el SRED como el NES comparte características propias de un trastorno de la alimentación, pero solo el SRED presenta asociación estrecha y clara con otros trastornos del sueño. Por una parte, presenta características propias de un trastorno del despertar: alertamientos parciales frecuentemente en la primera parte de la noche, comportamiento automático, confusión, respuesta limitada a estímulos externos, recuerdo parcial o amnesia de los episodios, etc. A día de hoy se sabe que, en el seno de una privación de sueño, la ingesta compulsiva posiblemente se produce por la liberación de centros locomotores espinales (al igual que en otras parasomnias), a lo que se añade la implicación de circuitos de recompensa. Por otro lado, los estudios PSG realizados en pacientes con SRED han demostrado la alta prevalencia de trastornos de sueño, fundamentalmente de sonambulismo con cifras que alcanzan entre 47 y 84%, y en menor grado a síndrome de piernas inquietas (SPI), síndrome de movimientos periódicos (SMP), apnea obstructiva del sueño (SAHS) o narcolepsia [3,8,9]. El SRED secundario a fármacos presenta bastante menor asociación con otras parasomnias, fundamentalmente sonambulismo (10%).

Curiosamente, los pacientes con sonambulismo y SRED suelen presentar inicialmente sólo sonambulismo, pero en el momento en el que los episodios de ingesta disfuncional aparecen, se convierten en el comportamiento anómalo predominante o exclusivo durante la noche. Esto ha llevado a los investigadores a considerar el SRED

como una variante del sonambulismo. Por ello, este trastorno ha sido incluido en la reciente ICSD-3 dentro del subgrupo de parasomnias NREM, pese a que, como ya hemos señalado, los episodios de ingesta pueden acontecer en cualquier momento de la noche y a partir de cualquier estadio.

Recientemente Vetrugno y cols. han descrito mediante PSG la frecuente presencia de movimientos periódicos en extremidades inferiores (63%), y movimientos rítmicos de masticación y deglución (83%) en pacientes con SRED, lo que ha permitido postular que el SRED sea una manifestación motora relacionada de alguna manera con el SMP [3].

Poco podemos saber de la posible asociación del NES con los diversos trastornos del sueño, por dos razones fundamentales. Por una parte, la presencia de éstos ha sido durante muchos años un criterio de exclusión, y por otra los estudios PSG realizados en pacientes diagnosticados de NES son verdaderamente escasos para obtener conclusiones válidas. Sin embargo, en estos pacientes sí se ha demostrado que el ritmo circadiano de secreción de diversas hormonas como la leptina, la insulina o la melatonina está claramente retrasado, hallazgo no confirmado en pacientes con SRED.

El establecimiento de criterios diagnósticos por las sucesivas ICSD ha sido clave, en este sentido, para evolucionar en el conocimiento del SRED. A día de hoy, con la base en el evidente solapamiento entre los criterios diagnósticos de SRED y NES, se prefiere el concepto de que más que dos entidades diferentes son dos extremos dentro del mismo *continuum*.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Una correcta y completa anamnesis, que insista en los antecedentes sobre todo de otros trastornos de sueño, junto con una correcta historia clínica es la que permite diagnosticar estos episodios. Nos podemos ayudar de cuestionarios como el cuestionario sobre ingesta nocturna *Night Eating Questionnaire* [10] que aunque está dirigido a diagnóstico de NES, ha incluido un nuevo ítem que evalúa el grado de alteración de consciencia durante los episodios de ingesta.

La PSG no está formalmente indicada en el estudio rutinario del SRED al igual que ocurre en el estudio de otras parasomnias típicas o no complicadas. Pero cuando se realiza suele mostrar hallazgos significativos. Habitualmente muestra múltiples despertares confusionales desde sueño de ondas lentas tanto con episodios de ingesta como sin ella. Sin embargo, también se han documentado despertares anormales desde cualquier fase de sueño NREM e incluso desde REM [11,12].

El patrón EEG durante los episodios de SRED es predominantemente de vigilia, independientemente del nivel de consciencia del sujeto que puede oscilar de nula a grados variables de consciencia parcial. Esta disociación entre el EEG y el nivel de consciencia también se encuentra en el sonambulismo del adulto sin ingesta asociada [11]. Por el contrario, el sonambulismo clásico infantil se asocia con persistencia de un patrón delta de gran voltaje, o a actividad mixta delta-theta y alfa, siendo extremadamente raro encontrar patrones de vigilia durante los episodios de sonambulismo en niños.

La PSG sirve para demostrar o descartar la presencia de otros trastornos del sueño asociados al SRED como SPI-SMP, sonambulismo, o SAHS. Vetrugno en 2006 registró actividad recurrente en EMG de maseteros y de orbicular de la boca durante el

sueño de pacientes con SRED, y confirmó mediante vídeo-PSG que se trataba de comportamiento masticatorio y deglutorio [3]. Esta actividad periódica estaba presente en la mayoría de los pacientes de su estudio (29/35) con una ratio elevada de movimientos (media 116 movimientos/paciente/noche), durante fases 1 y 2 de sueño, no en vigilia, y asociadas a despertar EEG y taquicardia. Este tipo de actividad EMG, denominada actividad muscular rítmica masticatoria (RMMA, del inglés *rhythmic masticatory-muscle activity*), había sido previamente descrita pero asociada solo al bruxismo.

A pesar del solapamiento de ambos cuadros y el patrón EEG de vigilia durante el episodio, la PSG puede permitir la distinción entre SRED (con episodios de ingesta desde un alertamiento desde el sueño) y la NES (en el que la ingesta se realiza en vigilia o desde despertares completos).

FISIOPATOLOGÍA

Recientemente varios trabajos han demostrado que el SRED presenta cierto grado de agregación familiar, siendo probable encontrar familiares de primer grado con un cuadro clínico similar.

La asociación del SRED y sonambulismo [7] apoya una base común de disfunción en el mantenimiento del sueño y/o de los factores que alteren el umbral para los alertamientos y despertares, aumentando el riesgo de producir episodio de parasomnia [4]. Los más conocidos son en primer lugar la privación de sueño, que incrementa la inercia al sueño y el sueño profundo, y en segundo lugar cualquier condición que incremente la fragmentación del sueño, incluyendo aquí la presencia de

eventos respiratorios y/o movimientos periódicos en extremidades. Por ello, los trastornos del sueño concomitantes pueden actuar como desencadenantes de los episodios de ingesta o de deambulación, perpetuando dicha conducta si no son adecuadamente tratados.

Por último, como base fisiopatológica del SRED se ha planteado una posible alteración del sistema dopaminérgico, responsable de los mecanismos de recompensa a nivel mesolímbico y cuya disfunción juega un papel esencial en comportamientos compulsivos, entre los que se incluye la búsqueda de alimentos. Esta teoría se apoya en los estudios que demuestran que los pacientes con SRED tienen incrementada la actividad motora, con co-ocurrencia en estos pacientes de movimientos de tipo SMP así como de movimientos masticatorios y deglutorios rítmico RMMA. En la fisiopatología del SPI-SMP existe una disfunción dopaminérgica ya demostrada y el cuadro mejora o remite con agentes dopaminérgicos, al igual que los pacientes con SRED en los que ya se ha comprobado que la terapia con estos fármacos tiene efectos beneficiosos [13].

TRATAMIENTO

Se considera que el SRED es una condición crónica, cuyo tratamiento depende de la intensidad y frecuencia de los síntomas y se debe realizar combinando estos aspectos:

Promoción de higiene de sueño, que incluya regularizar horarios, controlar stress y ansiedad, conseguir suficientes horas de sueño, evitar el alcohol y cualquier otra causa de fragmentación de sueño.

Descartar y tratar los trastornos asociados como SPI-SMP, sonambulismo y SAHS.

Evitar en lo posible medicación favorecedora del SRED. Se han reportado casos de SRED inducido por hipnóticos, especialmente con zolpidem, pero también con un amplio abanico de fármacos, que incluyen benzodiacepinas, agonistas de los receptores benzodiacepínicos, mirtazapina, risperidona, quetiapina, carbonato de litio, anticolinérgicos y otros varios agentes psicotrópicos, aunque su relación en muchos casos no está del todo aclarada. También se han descrito con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque actualmente se considera que a dosis normales los antidepresivos son seguros. También se ha comprobado, que en muchos de estos casos el SRED no se debe a un fármaco concreto, sino que depende de dosis y de asociaciones farmacológicas, por lo que formalmente se recomienda evitar los hipnóticos a dosis altas y el uso de varios antipsicóticos de manera simultánea [4]. Aunque inicialmente se relacionaron muchos casos de SRED al uso de zolpidem, se ha comprobado que lo produce en tasas similares al resto de fármacos equivalentes, y que la elevada incidencia de SRED comunicada con su uso se debe tan solo a que se trata del hipnótico más prescrito.

Fármacos específicos para SRED primario: Se consideran alternativas útiles el tratamiento con ISRS a dosis medias, topiramato (100-300 mg/día), o clonazepam (0,5-2 mg/día) [4,13]. Hay casos recientes con respuesta a agomelatina (50 mg) y melatonina (4 mg). Responde a medicación dopaminérgica como pramipexol (0,18-0,36 mg) [14].

El tratamiento de otras parasomnias asociadas, o de los trastornos de sueño comórbidos, que producen fragmentación de sueño, tiene efecto beneficioso sobre el SRED la mayoría de las veces. Específicamente, se recomienda tratar el SRED asociado

a SPI-SMP con agonistas dopaminérgicos (a dosis habituales), y si se acompaña de sonambulismo con dosis bajas de benzodiacepinas como el clonazepam.

En bibliografía menos reciente, pueden encontrarse series limitadas de casos en los que hay grados variables de respuesta a otros fármacos o diversas asociaciones de fármacos cuya utilidad posteriormente no se ha comprobado.

SEXSOMNIA

La sexsomnia es un trastorno de sueño que se caracteriza por la existencia de conductas de tipo sexual durante el sueño, realizadas en la cama o el lugar que se haya elegido para dormir, de las que los sujetos no son conscientes ni recuerdan haberlas realizado cuando despiertan. Otros términos utilizados para describir esta entidad han sido “comportamiento sexual atípico durante el sueño”, “sexo del sueño”, o “conductas sexuales durante el sueño” o “conductas sexuales anormales en relación con el sueño” [1].

DIAGNÓSTICO

Actualmente la ICSD-3 clasifica a este trastorno bajo el epígrafe de parasomnias NREM dentro de un grupo llamado Trastornos del Despertar que tiene criterios propios (**Tabla 2.a.**) y que está integrado por tres trastornos: los despertares confusionales, el sonambulismo y los terrores nocturnos [1]. La sexsomnia se considera un subtipo de despertar confusional, y para proceder a su diagnóstico también se deben cumplir los criterios diagnósticos establecidos para este (**Tabla 2.b.**).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia real de la sexsomnia es actualmente desconocida por tratarse de un cuadro raro e infrecuente con muy pocos casos descritos en la literatura [1]. Además, en el ámbito sanitario existe un desconocimiento general en cuanto a su caracterización como cuadro patológico, a lo que se añade la dificultad que los pacientes que la sufren tienen para describirla. Los datos de los que disponemos, concernientes a su epidemiología, están extraídos de las escasas series publicadas, y apuntan a que aparece normalmente en adultos jóvenes con una edad media de comienzo de los síntomas en torno a los 28 años, aunque la edad media en la que consultan se retrasa de media hasta los 35 años [15-19]. Los pacientes suelen tener historia previa de somniloquios o de parasomnias NREM, siendo éstas normalmente de comienzo en la infancia. También se ha descrito de manera aislada asociada al trastorno de comportamiento durante el sueño REM o en casos de trastorno por solapamiento de parasomnias o *parasomnia overlap disorder*. Es más frecuente en hombres, con una ratio que varía según las series y que puede alcanzar hasta el 90% [17,18].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los episodios de sexsomnia pueden ser precipitados por distintas circunstancias que fragmenten el sueño como los trastornos respiratorios del sueño, especialmente el SAHS, el SPI con SMP durante el sueño u otras causas que puedan ser desencadenantes de episodios de despertares confusionales. Los pacientes también describen otros factores desencadenantes como la privación de sueño o el estrés. El contacto cercano

con el compañero de cama es un precipitante específico de los episodios de sexsomnia, ya que es raro que el paciente salga de la cama para buscar una pareja para sus actos sexuales [18-21]. El abuso de alcohol también se ha descrito como desencadenante en algún caso, aunque la relación es menos clara. Por último, se han descrito casos aislados en relación con la existencia de experiencias traumáticas en la infancia.

Por otra parte, la sexsomnia secundaria, está precipitada por medicación diversa como algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como el escitalopram, o fármacos como zolpidem o el oxibato sódico [22]. Se han descrito casos esporádicos de pacientes con enfermedad de Parkinson en relación con el tratamiento con pramipexol, aunque en ellos la relación entre fármaco e inicio del cuadro es menos clara [18].

Los episodios de sexsomnia se caracterizan por la existencia de comportamientos sexuales anormales durante el sueño, en los que el sujeto después de haberse dormido intenta, en relación, con un despertar confusional, practicar o consumar conductas o relaciones sexuales de forma inapropiada o inhabitual, sin ser consciente de ello. Estos comportamientos incluyen masturbación prolongada o violenta, abuso o asalto sexual, inicio de relaciones sexuales con el compañero de cama de manera inapropiada y diferente respecto a sus prácticas sexuales habituales durante la vigilia, ruidos y vocalizaciones de carácter sexual durante el sueño (gemidos, provocaciones para iniciar el acto sexual, expresiones vulgares o insultos de contenido sexual) entre otros. En las mujeres, parece ser más frecuente la existencia de masturbación y vocalizaciones durante el episodio, mientras que en los hombres es más frecuente el intento de consumar el coito y el juego sexual con las partes íntimas de su pareja o compañero de cama, que puede incluir el intento de desnudar a la pareja, tocar genitales e intento de felaciones o cunnilingus [18-21].

La frecuencia de los episodios es muy variable, pudiendo oscilar desde la existencia de un episodio único en la vida hasta varios episodios semanales. Aunque puede ocurrir a lo largo de toda la noche, es mas frecuente en la primera mitad de la misma con una duración del episodio que normalmente no excede los pocos minutos. Casi siempre existe amnesia completa o parcial del episodio a la mañana siguiente. No existen signos autonómicos durante el episodio y no se asocia a sueños de contenido erótico, por lo que no parece que los episodios estén en relación con la representación de los sueños como ocurre en otras parasomnias [18].

La mayor parte de los pacientes descritos en la literatura han sido también diagnosticados de otros tipos de parasomnia NREM, sobre todo de episodios de despertar confusional, y en ocasiones también de sonambulismo (incluso conducción relacionada con el sueño o SRED).

Los episodios de sexsomnia se han de distinguir de otras conductas sexuales involuntarias, como las eyaculaciones espontáneas durante el sueño habitualmente en relación con un sueño erótico, y de las erecciones dolorosas del pene durante el sueño. También hay que distinguirla de la hipersexualidad existente en el síndrome de Kleine-Levin y de los casos de crisis epilépticas donde hay comportamientos de tipo sexual [1].

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico se basa en la realización de una historia clínica detallada en la que los datos que aporten la pareja o acompañante del sujeto afecto van a ser primordiales para obtener una descripción detallada de los episodios.

La anamnesis también debe recoger datos sobre la coexistencia de otros [22] trastornos de sueño habituales como otros tipos de parasomnia NREM, somniloquios en la infancia, etc. [18-21]. Hay que indagar por la existencia síntomas sugestivos de SAHS, SPI-SMP y otros cuadros que produzcan fragmentación de sueño y/o favorezcan la aparición de despertares confusionales, así como la existencia de antecedentes de enfermedades neurológicas como la epilepsia. No deben existir trastornos psiquiátricos, ni antecedentes de traumas sexuales o alteraciones de la esfera sexual como las parafilias, para poder llegar al diagnóstico, por lo que debe realizarse una evaluación psiquiátrica y neuropsicológica específica [18].

Existen muy pocos casos de sexsomnia documentados con vídeo-PSG. Los casos registrados, con coito con la pareja del sujeto estudiado mostraron un estado intermedio entre vigilia y sueño NREM [1], y un episodio de masturbación durante sueño NREM [3], en ambos casos con amnesia total del episodio. Es difícil objetivar el episodio de sexsomnia durante la noche del estudio en la unidad de sueño por lo que la PSG no está formalmente indicada, pero en teoría podría servir para descartar o demostrar la existencia de otras alteraciones del sueño como SAHS o SMP durante el sueño que podrían ser desencadenante de la misma [18].

Las consecuencias de la sexsomnia afectan a la esfera personal del sujeto que las padece, de manera que se sienten asombrados y avergonzados por sus actos, muchas veces considerados por ellos mismos como aberrantes dado que en la mayoría de los casos distan mucho de su actividad y comportamiento sexual durante la vigilia. Por otro lado, existe una implicación legal con consecuencias que pueden llegar a ser penales. Las dificultades en obtener un registro objetivo de estos episodios, que permitan catalogarlos como un trastorno de sueño y no como un acto voluntario, hace que no haya consenso en cuanto a como proceder con estos pacientes y por lo tanto el alcance

final de las implicaciones legales depende del país y del marco jurídico vigente en cada caso [23].

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la sexsomnia es desconocida, y como la del resto de las parasomnias NREM, parece que muy probablemente, esté en relación con un trastorno de los mecanismos del despertar [18].

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ir encaminado a la promoción de higiene del sueño y evitar causas que lo fragmenten y/o que favorezcan los despertares y microdespertares. Si hay trastornos del sueño asociados (SAHS, o SPI-SMP) se recomienda su tratamiento específico. Hay datos que sugieren que el tratamiento del SAHS con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), mejora de manera secundaria la frecuencia de los episodios de sexsomnia [1].

En casos de sexsomnia precipitada por medicación, el cuadro habitualmente desaparece una vez retirado fármaco.

Aunque no hay consenso sobre el tratamiento específico de este cuadro, en la mayoría de los casos el clonazepam, a dosis habituales, es efectivo para disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios, aunque también se han descrito casos de inefectividad o falta de tolerancia por sedación diurna. El tratamiento con

antidepresivos como fluoxetina o amitriptilina ha resultado también efectivo en ocasiones [18].

REFERENCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine, editor. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

2. Komada Y, Takaesu Y, Matsui K, Nakamura M, Nishida S, Kanno M, Usui A, Inoue Y. Comparison of clinical features between primary and drug-induced sleep-related eating disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12:1275-80.

3. Vetrugno R, Manconi M, Ferini-Strambi L, Provini F, Plazzi G, Montagna P. Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome? A videopolysomnographic study. Sleep. 2006;29(7): 949–954.

4. Takaesu Y, Ishikawa J, Komada Y, Murakoshi A, Futenma K, Nishida S, Inoue Y. Prevalence of and factors associated with sleep-related eating disorder in psychiatric outpatients taking hypnotics. J Clin Psychiatry 2016; 77(7):e892-8.

5. M Mª Ángeles, J.A. Gómez del Barrio, C. Marta, G. Mónica, O. Roberto, C. Rosario. Sleep related eating disorder (SRED) and night eating syndrome (NES): same or different disorders?. Sleep Med 2013;14(1):e189.

6. Winkelman JW, Herzog DB, Fava M. The prevalence of sleep- related eating disorder in psychiatric and non-psychiatric populations. Psychol Med 1999; 29:1461–1466.

7. Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard JL, Amulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. Sleep Med 2012;13(8):1094-1101.

8. Stunkard AJ, Grace WJ, Wolf HG. The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. Am J Med 1955;9:78-86.

9. Schenck CH, Hurwitz TD, O'Connor KA, Mahowald MW. Additional categories of sleep related eating disorders and the current status of treatment. Sleep 1993;16:457-66.

10. Allison KC, Lundgren JD, O`Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Wadden TA, Crosby RD, Engel SG, Stunkard AJ. Night Eating Questionnaire (NEQ). Psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. Eating Behaviors 2008;9:62-72.

11. Schenck CH, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. Sleep- related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. Sleep 1991;14:419-31.

12. The Parasomnias and Other Sleep-Related Movement Disorders. Michael J. Thorpy, Giuseppe Plazzi , editors. Cambridge University Press, 2010.

13. Chiaro G, Caletti MT, Provini F. Treatment of sleep-related eating disorder. Curr Treat Options Neurol 2015; 17(8):33.

14. Provini F, Albani F, Vetrugno R, Vignatelli L, Lombardi C, Plazzi G, Montagna P. A pilot double-blind placebo controlled trial of low dose pramipexole in sleep-related eating disorder. Eur J Neurol 2005;12:432-6.

15. Muza R, Lawrence M, and Drakatos P. The reality of sexsomnia. Curr Opin Pulm Med. 2016; 22:576-582.

16. Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. Non-Rapid eye movement sleep and overlap parasomnias. Continuum (Minneap Minn) 2017; 23(4):1035-1050.

17. Dubessy AL, Leu-Semenescu S, Attali V, Maranci JB, Arnulf I. Sexsomnia: a specialized non-REM parasomnias?. Sleep 2017;40(2).

18. Ariño H, Iranzo A, Gaig V, Santamaría J. Sexsomnia. Una forma de parasomnia con conductas sexuales durante el sueño. Neurología 2014;29(3):146-152.

19. Schenck CH, Arnulf I, Mahowald MW. Sleep and sex: what can go wrong? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviors and experiences. Sleep 2007; 30(6):683-702. doi:10.1093/sleep/30.6.683.

20. Bèjot Y, Juenet N, Garrouty R, Maltaverne D, Nicolleau L, Giroud M, et al. Sexsomnia: an uncommon variety of parasomnia. Clin Neurol Neurosurg. 2010; 112:72-5.

21. Della Marca G, Dittoni S, Frusciante R, et al. Abnormal sexual behaviour during sleep. J Sex Med 2009;6:3490-3495.

22. Gomis Devesa AJ, Ortega Albas JJ, Denisa Ghinea A, Carratala Monfort S. Sexsomnia and sleep eating secondary to sodium oxybate consumption. Neurología 2016;31:355-356.

23. Schenck CH. Update on sexsomnia, sleep related sexual seizures, and forensic implications. NeuroQuantology 2015;13(4):518-541. doi:10.14704/nq.2015.13.4. 873

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno por ingesta nocturna durante el sueño (SRED)

A. Presencia de episodios recurrentes de ingesta disfuncional que ocurren tras un alertamiento durante el principal periodo de sueño.
B. Presencia de al menos uno de los siguientes:
1. Consumo de combinaciones peculiares de alimentos o sustancias tóxicas o no comestibles.
2. Comportamiento potencialmente lesivo o dañino en el intento del paciente por conseguir comida o cocinarla.
3. Consecuencias nocivas para la salud derivadas de la ingesta nocturna.
C. Alteración del nivel de consciencia parcial o completa durante el episodio de ingesta, con grado variable de amnesia posterior.
D. El trastorno no puede ser explicado por otro trastorno del sueño, trastorno mental, enfermedad médica, fármaco o sustancia de abuso.

Tabla 2a. Criterios diagnósticos generales para los Trastornos del Despertar. Deben cumplirse A-E.

A. Episodios recurrentes de despertares incompletos desde sueño.

B. Respuesta ausente o inapropiada al esfuerzo de terceros para interaccionar o redirigir a la persona durante el episodio.

C. Cognición o ensoñación limitada (ejemplo, escena visual simple) o ausente.

D. Amnesia parcial o completa del episodio.

E. El episodio no puede ser explicado por otro trastorno de sueño, trastorno mental, enfermedad médica, fármaco o sustancia de abuso.

Notas: El episodio ocurre habitualmente en el primer tercio del periodo de sueño principal. El individuo puede continuar aparentemente confuso y desorientado durante varios minutos o más tras el episodio.

Tabla 2b. Criterios diagnósticos para los Despertares Confusionales. Deben cumplirse A-C.

A. El trastorno cumple los criterios generales para los Trastornos del Despertar.
B. Los episodios se caracterizan por confusión mental o conducta confusa que ocurre mientras el paciente está en la cama.
C. Hay ausencia de terror o deambulación fuera de la cama.
Nota: Típicamente no hay signos respuesta autonómica como midriasis, taquicardia, taquipnea y diaforesis durante el episodio.

3. PARASOMNIAS REM EN EL ADULTO

Laura Pérez-Carbonell

Joan Santamaría

INTRODUCCIÓN

Las parasomnias se definen como conductas anormales, experiencias desagradables o percepciones alteradas que se dan durante el sueño o en las transiciones entre el sueño y la vigilia [1]. Son trastornos médicos que pueden dar lugar a un sueño fragmentado y lesiones, así como acarrear consecuencias psicosociales, afectando no sólo a la vida del paciente sino también a la de su compañero de cama.

De acuerdo con la tercera edición de los criterios establecidos por la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3) en 2014, las parasomnias se agrupan en función del estadio del sueño en el que ocurren, sueño REM o sueño NREM. El subgrupo de parasomnias durante el sueño REM incluye el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR), el trastorno de las pesadillas y la parálisis del sueño aislada recurrente [2]. A pesar de presentarse en la misma fase del sueño, estas entidades tienen implicaciones muy dispares. Mientras que la presencia aislada de las pesadillas y la parálisis de sueño se caracteriza habitualmente por su benignidad, el TCSR puede resultar en un pronóstico menos favorable a largo plazo, lo que la convierte en una parasomnia única y de esencial conocimiento para los médicos especialistas en Trastornos de Sueño.

TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM

Descrito por primera vez como entidad clínica en seres humanos hace más de tres décadas [3], el TCSR es hoy de enorme interés clínico y objeto de numerosas investigaciones. El TCSR es una parasomnia que se caracteriza, en muchos casos, por ser la primera manifestación de una enfermedad neurodegenerativa.

Criterios diagnósticos

Para un correcto diagnóstico se deben cumplir los criterios A-D [2].

A. Episodios repetidos de conductas motoras complejas y/o vocalizaciones.

B. Las conductas ocurren durante el sueño REM, documentado por estudio polisomnográfico o presumible por historia clínica.

C. El estudio polisomnográfico muestra sueño REM sin atonía.

D. Estas alteraciones no se deben a otro trastorno del sueño, patología médica, psiquiátrica, fármaco o sustancia de abuso.

Datos epidemiológicos

La prevalencia exacta del trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) es desconocida, sin embargo, se estima que afecta a menos de un 2% de la población mayor de 60 años. Se diagnostica especialmente en sujetos mayores de 50 años y tiene una predominancia masculina. A pesar de un aumento en la identificación de casos de TCSR en mujeres en la última década [4], es posible que se trate de una entidad todavía infradiagnosticada en pacientes de dicho género [5].

Se distinguen dos formas de TCSR en función de su origen, idiopático (primario) o sintomático (secundario). La forma secundaria de TCSR se asocia a enfermedades neurológicas, habitualmente sinucleinopatías tales como la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) o la atrofia multisistémica

(AMS). Por otro lado, se han identificado posibles factores de riesgo relacionados con el TCSR idiopático, como son la exposición a pesticidas, los traumatismos craneoencefálicos, el consumo de tabaco y un bajo nivel educativo [6]. La agregación familiar no se ha demostrado de forma definitiva en el TCSR.

Manifestaciones clínicas

El TCSR se caracteriza por la presencia de movimientos vigorosos, sueños desagradables o de contenido violento y la ausencia de atonía muscular durante el sueño REM [3,7].

Hay una amplia variedad en la gravedad y la complejidad de los movimientos realizados por los pacientes con TCSR. Se observan desde simples sacudidas de una extremidad a movimientos altamente elaborados o propositivos [8]. A pesar de que los movimientos de sacudida se dan con mucha frecuencia en el TCSR, típicamente los pacientes llevan a cabo conductas en las que parecen estar representando sus sueños. Dado que el contenido de los mismos es característicamente violento, a menudo los pacientes realizan movimientos de lucha o de defensa [4]. Estas acciones vigorosas pueden incluir patadas, puñetazos, golpes a la mesilla de noche e incluso caídas de la cama. Las conductas violentas pueden resultar en lesiones importantes tanto del paciente como de su compañero de cama. En este sentido, se han descrito casos de mordedura, hematomas, tirones de pelo, dislocaciones o fracturas. Por otro lado, se pueden dar conductas no violentas en las que el paciente actúa como si estuviera comiendo, intentando coger o guardar algo, o dando palmas. Asimismo, las conductas pueden ir acompañadas de vocalizaciones, también relacionadas con el contenido del sueño, tales como hablar, gritar, llorar, silbar, reír o cantar. No es infrecuente que los

pacientes adopten medidas de seguridad como atarse a la cama o colocar un colchón en el suelo, o que los acompañantes opten por dormir en una habitación diferente como resultado de los episodios nocturnos.

Los sueños en el TCSR son habitualmente percibidos como intensos y vívidos. Su contenido, recordado por una mayoría de pacientes, aunque no en cada episodio, suele tener una temática que incluye circunstancias amenazantes o de peligro. Los pacientes describen situaciones en las que se defienden de un ataque, normalmente llevado a cabo por una persona desconocida; aunque también se han relatado escenas en las que hay animales (perros, serpientes, leones) o deportes (boxeo, fútbol, esquí) involucrados [4].

Durante un episodio de TCSR, el paciente mantiene los ojos cerrados y, si se le despierta, prácticamente enseguida está orientado, contrariamente a lo que suele ocurrir en las parasomnias NREM. Típicamente, los episodios tienen un inicio brusco, duran segundos o minutos, son de intensidad variable y, una vez establecido el trastorno, son de frecuencia diaria.

A pesar de la complejidad de algunos de estos episodios de TCSR, es posible que el paciente no sea consciente del problema. A menudo, sólo tras la insistencia de los compañeros de cama, el paciente se decide a consultar con un médico. La presencia de un testigo que relate las conductas y estime el momento de inicio, la intensidad y frecuencia de los eventos, es de crucial importancia para un adecuado diagnóstico y seguimiento del TCSR [8].

Trastorno de conducta del sueño REM idiopático. La forma primaria del TCSR se

define en ausencia de quejas motoras o cognitivas importantes. Aunque, inicialmente y por definición, no se asocia a ninguna patología neurológica, está ampliamente demostrado que una proporción elevada de estos pacientes desarrolla una enfermedad neurodegenerativa con el tiempo [9-11].

Así, el TCSR idiopático es considerado hoy en día como una entidad que puede estar presente en fases tempranas de ciertos procesos neurodegenerativos [12]. Las patologías que se dan con mayor frecuencia tras años del diagnóstico de esta parasomnia son la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la atrofia multisistémica (AMS) y el deterioro cognitivo leve. La conversión a otras entidades como la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal o ataxia espinocerebelosa, es extraordinariamente rara. El riesgo de un paciente con TCSR idiopático a padecer la EP, se ha estimado en un 91% a los 14 años desde el diagnóstico del TCSR [13]. En línea con estos hallazgos, la exploración y el estudio exhaustivo de los pacientes con TCSR a menudo muestran signos y síntomas característicos de las sinucleinopatías, aunque sin cumplir criterios para el diagnóstico formal de las mismas. Con mucha frecuencia, se dan síntomas como hiposmia, depresión, disautonomía, alteraciones cognitivas (visuoespaciales, ejecutivas y mnésicas) [14] y signos motores sutiles [15]. Asimismo, puede haber hallazgos en pruebas complementarias típicos de estas enfermedades como son la hiperecogenicidad de sustancia negra en el doppler transcraneal, alteración de la recaptación de dopamina en el DAT-SPECT o alteraciones en la escintigrafía cardiaca. Los factores predictores de conversión a una enfermedad neurodegenerativa incluyen el tiempo desde el diagnóstico del TCSR, edad avanzada, hiposmia, alteración de la visión de los colores, síntomas motores [16], DAT-SPECT alterado (con o sin presencia de alteraciones en doppler transcraneal) [17] y enlentecimiento electroencefalográfico

(EEG). En cuanto a la evolución de estos hallazgos, se ha encontrado una progresión de los síntomas cognitivos y motores, así como un aumento de la actividad muscular en la polisomnografía (PSG) y un empeoramiento a lo largo del tiempo de los cambios objetivados en el DAT-SPECT [18]. Muchas de estas alteraciones clínicas y en pruebas de imagen, son detectadas en pacientes con TCSR idiopático de más de una década de evolución, a pesar de no haber desarrollado una enfermedad neurodegenerativa en el momento en que son evaluados [19].

La estrecha relación entre el TCSR idiopático y las sinucleinopatías se encuentra respaldada, además, por hallazgos anatomopatológicos. Se han objetivado cuerpos de Lewy a nivel de sistema nervioso central en estudios postmortem, así como depósitos de alfa-sinucleína en distintos tejidos (piel, glándula submandibular) de sujetos vivos de pacientes con TCSR idiopático [20,21].

La presencia tanto de sintomatología como de una afectación anatomopatológica extensa típicas de las sinucleinopatía, refleja la existencia de un proceso degenerativo subyacente en el TCSR idiopático que se extiende más allá del sistema nervioso central.

Hay otras entidades con manifestaciones clínica similares que pueden confundirse con el TCSR (**Tabla 1**). En general, el TCSR debe sospecharse cuando las manifestaciones clínicas afectan a individuos mayores de 50 años.

Trastorno de conducta durante sueño REM secundario. La forma sintomática del TCSR se define cuando coexiste con una enfermedad neurológica, habitualmente degenerativa, o se relaciona con el inicio de una medicación o sustancia que la provoque.

Las enfermedades neurodegenerativas que habitualmente presentan el TCSR como parte de sus manifestaciones clínicas son la EP, la DCL y la AMS. Aproximadamente un 40% de los pacientes con EP, un 70% de pacientes con DCL y un 90-100% de los pacientes con AMS, presentan esta parasomnia [22]. En estos casos, el TCSR se puede dar antes o después que el inicio de otros síntomas típicos de cada enfermedad. En ocasiones, su detección puede pasar desapercibida por no reconocer los síntomas o ser confundidos con despertares confusos o alucinaciones [23]. La asociación del TCSR a otras enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, etc.) se limitan a pequeñas series de pacientes o descripciones de casos aislados.

El TCSR puede darse a una edad más joven en pacientes con narcolepsia, si bien suele tener una menor repercusión que la hipersomnia y la cataplejia, y suele aparecer posteriormente a éstas en el tiempo. Se han descrito casos asociados a otras enfermedades autoinmunes (encefalitis anti-LIG1, encefalitis anti-NMDA), síndromes paraneoplásicos (encefalitis anti-Ma2), ictus o esclerosis múltiple, en pacientes en los que las estructuras troncoencefálicas encargadas del control de la atonía durante el sueño REM se ven afectadas. En una entidad recientemente descrita, la enfermedad anti-IgLON5, casi todos los casos reportados hasta la fecha presenta el TCSR [24].

Por otro lado, ciertos fármacos pueden ser responsables del inicio del TCSR. Tanto los antidepresivos (en especial tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina), como fármacos betabloqueantes (bisoprolol) pueden relacionarse con la aparición de dicha parasomnia. Habitualmente, su suspensión resulta en la desaparición de los síntomas. Sin embargo, el uso de antidepresivos puede desenmascarar un TCSR hasta entonces

latente, que persiste a pesar de discontinuar el tratamiento [23].

Las características de las manifestaciones clínicas, tanto a nivel de conducta motora como del contenido de los sueños, así como los hallazgos en la PSG, son similares en pacientes con TCSR idiopático y secundario.

Exploraciones complementarias

Dadas las implicaciones que puede tener a largo plazo el diagnóstico del TCSR, es imprescindible una detección correcta del mismo. Para ello, es esencial la realización de una historia clínica detallada, idealmente en la que el compañero de cama del paciente esté presente para describir los episodios durante el sueño.

Por otro lado, ante la posibilidad de encontrar otros trastornos del sueño que puedan semejar este tipo de conductas (apneas del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, etc.), es indispensable la realización de una vídeo-PSG (v-PSG) para el diagnóstico riguroso del TCSR.

Durante el sueño REM normal existe atonía muscular, que en ocasiones puede ser interrumpida por breves y leves descargas de actividad muscular a nivel distal de las extremidades. En los pacientes con TCSR, la PSG muestra una pérdida significativa de la atonía muscular durante el sueño REM. Esta actividad muscular excesiva puede ser tónica, con un aumento sostenido de la actividad electromiográfica (EMG) de una intensidad mayor del doble de la intensidad de fondo; o fásica, mostrando un incremento breve e intermitente de la actividad muscular de al menos 0,1 segundos de duración. La actividad fásica es observada con frecuencia en el mentón, seguido de las extremidades superiores y con menor frecuencia en las inferiores.

La posible presencia de movimientos de las extremidades superiores durante episodios de TCSR, así como la baja especificidad de la actividad muscular registrada en miembros inferiores durante el sueño REM, hacen que el montaje habitual de la v-PSG (que incluye músculos mentoniano/submentoniano y tibiales anteriores) pueda no ser suficiente para detectar el TCSR de forma precisa. Así, se ha determinado que ante la sospecha de TCSR el montaje de la v-PSG debería combinar el registro EMG del músculo mentoniano/submentoniano y el de los músculos flexores superficiales de los dedos de las manos. Se ha demostrado que, analizando el registro en mini-épocas de 3 segundos, el valor de cualquier tipo de actividad EMG (ya sea tónica o fásica) en mentón y músculos flexores superficiales de los dedos de ambos antebrazos recomendado para el diagnóstico del TCSR debe ser al menos del 32% [25]. Haciendo uso de este umbral de actividad muscular, se distingue pacientes con TCSR de controles con una alta sensibilidad y especificidad.

Habitualmente, la realización de una única v-PSG es suficiente para identificar las alteraciones propias del TCSR. Si bien, en circunstancias en las que las conductas pueden verse enmascaradas por otros trastornos del sueño coexistentes (como apneas o movimientos periódicos de las extremidades), o en pacientes en los que el tiempo de registro de fase REM es muy escaso (por ejemplo, por la toma de fármacos), puede ser necesario solicitar un segundo estudio.

En pacientes con TCSR, la cantidad total de fase REM, el número de periodos REM a lo largo de la noche y la latencia de los mismos, no se encuentran alterados. En cuanto al registro EEG, el hallazgo de una actividad enlentecida es frecuente en pacientes que desarrollarán un deterioro cognitivo leve o demencia.

El uso de cuestionarios diseñados para el diagnóstico del TCSR (*REM Sleep*

Behavior Disorder Screening Questionnaire, REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire Hong Kong, Mayo Sleep Questionnaire, Innsbruck REM Sleep Behavior Disorder Inventory, International REM Sleep Behavior Disorder Study Group's, REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen) puede resultar de utilidad como herramienta de cribado. Asimismo, se usan en circunstancias en las que realizar una PSG no es posible [23]. Sin embargo, para evitar incurrir en falsos positivos y poder confirmar correctamente el diagnóstico del TCSR, la realización de una v-PSG debe formar parte de la práctica habitual.

Fisiopatología

Las estructuras troncoencefálicas implicadas en generar un sueño REM normal son principalmente el núcleo subcerúleo (localizado en la protuberancia) y el núcleo magnocelular (en el bulbo raquídeo). En condiciones fisiológicas, la activación del núcleo subcerúleo supone la inhibición de estructuras que favorecen el sueño NREM (sustancia gris periacueductal y tegmento lateral pontino), en un modelo de inhibición recíproca denominado *flip-flop*, en el que actúa el neurotransmisor GABA [26]. Por otro lado, el núcleo subcerúleo se puede ver estimulado por el núcleo pedunculopontino (colinérgico) y el núcleo central de la amígdala (glutamatérgico). La atonía característica del sueño REM la genera el núcleo magnocelular que, tras recibir estímulo desde el núcleo subcerúleo mediado por glutamato, provoca la inhibición de motoneuronas mediante GABA y glicina. El contenido emocional de algunos sueños se explica por las conexiones que recibe el núcleo subcerúleo desde la amígdala.

La fisiopatología del TCSR se basa en una disfunción de cualquiera de las estructuras o conexiones que modulan el sueño REM (en especial los núcleos

subcerúleo o magnocelular, y los neurotransmisores glutamato, GABA o glicina). En patologías como la EP, la DCL o la AMS, la aparición del TCSR se explicaría por el depósito de alfa-sinucleína afectando a las áreas tronoencefálicas mencionadas. De hecho, en el estadiaje propuesto para explicar la afectación anatomopatológica en la EP [27], la presencia de cuerpos de Lewy a nivel de bulbo y protuberancia, se daría con anterioridad a la afectación de la sustancia negra. Este escenario es coherente con la manifestación del TCSR previamente a la aparición de síntomas motores; así como con la existencia de cierta alteraciones (en DAT-SPECT o doppler transcraneal) en pacientes con TCSR idiopático que, aunque detectables con pruebas complementarias, no son lo suficientemente importantes para dar lugar a síntomas. El TCSR también se puede dar en entidades en las que se depositan otras proteínas, como sería la enfermedad de Machado-Joseph, el parkinsonismo por mutación del gen de la parkina, o la parálisis supranuclear progresiva. Probablemente, la ausencia de TCSR en la enfermedad de Alzheimer se deba a que el tronco del encéfalo no se ve gravemente afectado en dicha patología. La alteración de las conexiones entre la amígdala y el núcleo subcerúleo (debido por ejemplo a una encefalitis límbica) explicaría la presencia de sueños especialmente desagradables, típicos del TCSR. En el contexto de la narcolepsia tipo 1, en la que puede aparecer el TCSR, el déficit de hipocretina promovería la aparición de sueño REM sin atonía.

Tratamiento

Se recomienda adoptar medidas de seguridad en la habitación, tales como retirar la mesilla de noche o proteger las esquinas del mobiliario que pueda haber alrededor de la cama, colocar barandillas de seguridad en la cama, o colocar un colchón o cojines en

el suelo del cuarto.

El tratamiento médico en el TCSR debe iniciarse cuando haya riesgo de que el paciente se lesione, si los sueños desagradables son molestos para el paciente o si las conductas anormales no permiten el adecuado descanso del compañero de cama.

Los fármacos que han demostrado disminuir tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios de TCSR y de los sueños desagradables, son el clonazepam y la melatonina tomados antes de acostarse. Asimismo, reducen la actividad muscular detectada en la v-PSG. En la gran mayoría de los pacientes con TCSR (idiopático o secundario), se observa una respuesta adecuada a dosis de clonazepam de 0,25-2 mg. Algunos de sus efectos secundarios incluyen mareo, somnolencia, incontinencia e impotencia. La melatonina, a dosis de 3-12 mg, también es efectiva en el control de los síntomas. Los agentes dopaminérgicos no son efectivos. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos impiden la progresión a una enfermedad neurodegenerativa en pacientes con la forma idiopática del TCSR.

El grado de información que se debe proporcionar al paciente que es diagnosticado de TCSR idiopático con respecto al pronóstico a largo plazo, es un tema controvertido. La ausencia de una terapia preventiva o modificadora de la enfermedad deriva en que algunos profesionales opinen que el paciente no se beneficia de conocer dicha información; y que, sin embargo, puede tener un efecto muy negativo en su vida, ya que podría dar lugar a un estado de ansiedad ante la espera de que, posiblemente, una enfermedad neurodegenerativa aparezca. Por otro lado, se puede argumentar que el paciente tiene derecho a conocer la información y a disponer de ella para ser autónomo a la hora de tomar ciertas decisiones relacionadas con su estado de salud en el futuro. Además, la falta de explicaciones por parte del médico puede resultar en la búsqueda de

información en medios poco fiables o sin una base científica. Un abordaje razonable de la situación podría iniciarse preguntándole al paciente si quiere saber las implicaciones pronósticas del TCSR idiopático. En caso afirmativo, se procedería a explicar la posibilidad de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa a largo plazo y los esfuerzos de los investigadores en diseñar estudios para desarrollar tratamientos que consigan frenar dichas patologías [8]. La conversación debe darse teniendo en cuenta la personalidad y creencias del paciente, así como la relación médico-paciente establecida. El médico debe mostrarse cercano y accesible a comentar o resolver las dudas que puedan ir surgiendo al respecto; y debe animar al paciente a que siga acudiendo a sucesivas visitas para mantener un seguimiento adecuado.

TRASTORNO POR PESADILLAS

Las pesadillas son sueños que se caracterizan por ser desagradables o aterradores. Si bien pueden darse tanto en sueño NREM como en REM, típicamente ocurren durante esta última fase.

Criterios diagnósticos

Se deben cumplir los criterios A-C [2].

A. Experiencia repetida de sueños desagradables y extensos, que incluyen situaciones amenazantes, relacionadas con la seguridad o la integridad física, y que son recordados adecuadamente.

B. Al despertar del sueño desagradable, el paciente se encuentra rápidamente alerta y orientado.

C. La experiencia de padecer estos sueños o la alteración del sueño debida a ellos, repercute negativamente de forma significativa en el individuo a nivel social, ocupacional, o se asocia **al menos una** de las siguientes circunstancias:

    1. Alteración del ánimo (persistencia de la afectación por la pesadilla, ansiedad, disforia).
    2. Resistencia al sueño (ansiedad a la hora de acostarse, miedo a dormir).
    3. Alteraciones cognitivas (imágenes intrusivas, concentración o memoria alteradas).
    4. Impacto negativo en el cuidador o en el funcionamiento familiar.
    5. Problemas de conducta (evitación de ir a la cama, miedo a la oscuridad).
    6. Somnolencia diurna.
    7. Fatiga, energía baja.
    8. Alteración del funcionamiento a nivel educativo u ocupacional.
    9. Alteración del funcionamiento social o interpersonal.

Datos epidemiológicos

Las pesadillas son una experiencia común en la población general, de forma que prácticamente cualquier persona sufre una pesadilla a lo largo de su vida. Como eventos

ocasionales son muy frecuentes en niños (60-75%), aumentar de frecuencia durante la adolescencia y disminuyen en la edad adulta, y se dan más habitualmente en mujeres.

Como trastorno definido, afecta aproximadamente al 2-6% de los niños preadolescentes y a un 3-4% de adultos. La prevalencia aumenta enormemente, a un 80%, en pacientes con estrés postraumático [1]. En personas sanas, se dan normalmente en presencia de factores psicosociales estresantes. Son más frecuentes en individuos con mayores niveles de ansiedad previos. La existencia de pesadillas recurrentes en la infancia es el mejor predictor de su presencia a edades más avanzadas.

Se ha demostrado una predisposición genética a las pesadillas y a su asociación con otras parasomnias como la somniloquia [2].

Manifestaciones clínicas

Las pesadillas son sueños de contenido desagradable, angustioso o terrorífico. En el trastorno de las pesadillas, estas experiencias se dan de forma repetida, se perpetúan en el tiempo y producen una sensación de desasosiego al despertar. La temática de las pesadillas puede incluir situaciones de peligro, persecución, muerte, y circunstancias que den lugar a lesiones o caídas. El contenido puede ser recurrente en algunos pacientes, puede haber múltiples episodios en una noche, y se darán en especial en la segunda mitad de la misma (periodo con mayor presión de sueño REM). Las emociones provocadas por las pesadillas son típicamente negativas, y con frecuencia incluyen sensación de angustia, ansiedad, terror o tristeza. Una característica importante de las pesadillas es que, cuando el sujeto se despierta, está completamente orientado y alerta, y tiene recuerdo del contenido del sueño, que es percibido como irreal. Este

trastorno puede acompañarse de insomnio de conciliación (por miedo a quedarse dormido) o de mantenimiento (cuando el paciente se despierta por la pesadilla).

Las pesadillas pueden darse en el contexto de otras patologías, así como ser un efecto adverso de ciertas medicaciones [23]. La suspensión de fármacos que suprimen el sueño REM y el abandono del consumo crónico de alcohol también pueden precipitar el problema (**Tabla 2**). El contenido de los sueños en el TCSR se caracterizan por incluir situaciones violentas, en las que participan personas e incluso animales a los que el paciente se enfrenta. En los terrores nocturnos, se dan situaciones amenazantes de las que el sujeto escapa (estar atrapado en una habitación pequeña, huir de un incendio). Las asociadas a las apneas del sueño y a la depresión suelen tener una temática de frustración (no conseguir terminar tareas en el trabajo, no encontrar el coche en un aparcamiento). Si bien, en el caso de las apneas también puede darse un contenido similar al del TCSR o incluir situaciones de ahogo o asfixia. En las pesadillas debidas a la toma de betabloqueantes suelen darse situaciones angustiosas. En los casos asociados al estrés postraumático, el contenido puede ser extremadamente desagradable y rememorar el evento traumático vital.

Exploraciones complementarias

Las pesadillas pueden aparecer durante el sueño NREM o, con mayor frecuencia en el sueño REM. Las que ocurren en el contexto de apneas del sueño suelen darse en fase N2, y los terrores nocturnos en fase N3 del sueño NREM [23]. Los registros PSG durante las pesadillas en fase REM muestran un aumento de MOR, así como de las frecuencias cardiaca y respiratoria. Se objetiva, además, un despertar brusco en el episodio.

Si bien no es necesario solicitar un estudio con PSG de forma rutinaria, será de utilidad especialmente en caso de haber conductas durante el sueño que sean repetitivas o provoquen lesiones [2]. Al contrario de lo que ocurre en el TCSR, las pesadillas aisladas no se acompañan de movimientos, conductas anómalas durante el sueño ni lesiones. Por otro lado, en los terrores nocturnos el sujeto se encuentra desorientado al despertar y no suele haber recuerdo del sueño; además ocurren en fase N3. Las crisis epilépticas nocturnas que pueden darse exclusivamente en forma de pesadillas [2], en cuyo caso se recomienda un estudio más prolongado o de vídeo-EEG. La parálisis de sueño, especialmente acompañada de alucinaciones hipnagógicas, podría ser confundida con pesadillas (en éstas no hay una sensación de parálisis completa ni de estar despierto). Los ataques de pánico nocturnos ocurren normalmente en despertares desde sueño NREM, y no suelen acompañarse del recuerdo de un sueño. En estados disociados los sujetos pueden describir experiencias en las que sienten estar en un sueño, pero el registro muestra un despertar nocturno.

Fisiopatología

Se ha propuesto que las pesadillas, como experiencia normal en la población general, tienen una capacidad reguladora de las emociones, y que a nivel evolutivo, la experimentación de circunstancias adversas durante el sueño supone una ventaja adaptativa cuando el individuo está alerta.

La persistencia o recurrencia excesiva de las pesadillas puede estar en relación con varios mecanismos [28]. Por un lado, se ha demostrado que los niños que tienen más pesadillas han sido expuestos a eventos que, sin llegar a superar el umbral para ser considerado como traumático, pueden tener consecuencias en el desarrollo (maduración

precoz del procesamiento de las emociones, la memoria y el miedo). Por otro lado, en sujetos expuestos a eventos adversos tempranos, hay una mayor cantidad de sueño REM, habiéndose mostrado un aumento paralelo en la retención de la memoria del miedo. A nivel neurobiológico, la disfunción de ciertos circuitos neuronales (hiperactivación de la amígdala, disminución de la regulación del miedo por parte del hipocampo, o la corteza prefrontal), podría generar sueños de contenido desagradable [28].

Tratamiento

El tratamiento de las pesadillas debe iniciarse cuando supongan un estrés significativo, o alteren el funcionamiento social u ocupacional del paciente [23]. No existe evidencia definitiva acerca del mejor tratamiento en el trastorno de las pesadillas. Las opciones farmacológicas más usadas incluyen prazosin (1-3 mg), risperidona (2-3 mg), y trazodona [1]. El tratamiento cognitivo-conductual denominado terapia de ensayo en imágenes ha demostrado mejorar el contenido de los sueños.

PARÁLISIS DEL SUEÑO AISLADA RECURRENTE

La parálisis del sueño consiste en la imposibilidad de moverse y hablar durante un breve periodo de tiempo, que puede ocurrir al adormecerse o al despertar, y que supone en la mayoría de los casos una experiencia extremadamente desagradable para el paciente.

Criterios diagnósticos

Se deben cumplir los criterios A-D [2].

A. Imposibilidad recurrente de mover el tronco y las extremidades que ocurre al inicio o al despertar del periodo de sueño.

B. La duración del episodio es de segundos a unos pocos minutos.

C. Los episodios causan un distrés clínicamente significativo (ansiedad o miedo a dormir).

D. Los episodios no se deben a otro trastorno del sueño (especialmente narcolepsia), patología médica, psiquiátrica, fármaco o sustancia de abuso.

Datos epidemiológicos

Dada la variabilidad en las definiciones usadas, en parte por diferencias culturales, étnicas y religiosas, las prevalencias estimadas de las parálisis de sueño son ampliamente diversas. Se ha sugerido que el 7-8% (y hasta un 40%) de la población general ha presentado al menos un episodio de parálisis de sueño [1]. Sin embargo, estas cifras no hacen referencia al carácter recurrente ni a la existencia de repercusiones clínicas en el individuo a causa de los episodios. Afecta por igual a ambos sexos, y la edad de inicio ronda los 14-17 años, pudiendo persistir durante toda la vida.

En general se trata de una entidad esporádica, si bien se han descrito casos familiares [2]. Algunos factores precipitantes de los episodios incluyen la privación de sueño, un horario de sueño-vigilia irregular, o el estrés, así como trastornos del sueño que puedan desencadenar un despertar como las apneas.

Manifestaciones clínicas

La parálisis de sueño recurrente se caracteriza por la imposibilidad para realizar movimientos voluntarios con el tronco, las extremidades o la cabeza, así como la incapacidad para poder hablar, estando el sujeto despierto. Ocurre tanto al inicio del sueño (hipnagógica) como al despertar (hipnopómpica). La conciencia está completamente conservada y hay recuerdo del episodio. Especialmente en los primeros episodios sufridos, se asocia clínica ansiosa importante, sensación de miedo, angustia o incluso de muerte inminente. Aunque la función diafragmática está conservada, se puede dar sensación de dificultad respiratoria. La musculatura motora ocular extrínseca tampoco se encuentra afectada. En el 25-75% de los casos se acompaña de experiencias alucinatorias [2] auditivas (ruidos), visuales (personas o animales), táctiles (opresión en el pecho), cinestésicas (volar, levitar) o de sensación de presencia en la habitación, que hacen que el evento sea todavía más desagradable [29].

Los episodios duran de segundos a minutos, y suele tener resolución espontánea, aunque los estímulos sensoriales (que toquen o hablen al paciente) o el esfuerzo intenso del individuo por moverse, puede hacer que se termine. Normalmente los ojos se encuentran cerrados por lo que las personas del entorno no perciben lo que está ocurriendo. Los episodios ocurren con más frecuencia en decúbito supino, aunque no se sabe el motivo. Pueden aparecer durante el periodo de sueño principal o en siestas. La frecuencia de los episodios es variable entre individuos, desde un episodio cada varios meses a prácticamente diarios. La parálisis del sueño aislada recurrente tiene un curso benigno, pero como entidad secundaria forma parte de las manifestaciones clínicas de la narcolepsia.

Exploraciones complementarias

El diagnóstico de la entidad es clínico, por lo que no se requieren estudios complementarios. Los registro de PSG resultan normales en estos pacientes, siendo infrecuente detectar episodios de parálisis de sueño en un estudios aislado. En caso de detectarse, se objetivaría un ritmo alfa posterior correspondiente al estado de vigilia, asociado a elementos de la fase REM como la atonía muscular.

Por otro lado, el test de latencias múltiples debe ser normal, sin haber datos de somnolencia diurna excesiva ni entradas en sueño REM, hallazgos propios de la narcolepsia.

El diagnóstico diferencial de las parálisis de sueño incluye las cataplejias, si bien éstas ocurren a lo largo del día (no típicamente al inicio o al final del periodo de sueño), el paciente se encuentra en vigilia completa y son precipitadas por emociones. Los ataques de pánico nocturnos puede semejar también los síntomas, aunque no producen una parálisis corporal como tal. Deben considerarse los síndromes de parálisis periódica familiar, en especial la hipopotasémica, ya que pueden ocurrir durante el descanso o al despertar, sin embargo en la parálisis del sueño no habrá las alteraciones analíticas características de estas entidades.

Fisiopatología

La parálisis de sueño ocurre cuando elementos del sueño REM se extienden y se introducen en un estado de vigilia. Se trata por lo tanto de un estado disociado en el que,

encontrándose el sujeto despierto, persisten la atonía muscular característica de la fase REM.

Tratamiento

El manejo de la parálisis de sueño aislada recurrente se basa fundamentalmente en mantener una buena higiene de sueño, y evitar otros factores precipitantes de los episodios. Se debe explicar la benignidad del cuadro, reservándose el tratamiento farmacológico (clomipramina, fluoxetina) para casos muy persistentes o que produzcan una gran repercusión en la vida del paciente. La terapia postural puede proponerse cuando las parálisis de sueño ocurren exclusivamente en decúbito supino.

REFERENCIAS

1. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, editors. Sleep Medicine Textbook. European Sleep Research Society; 2014. p. 369-416.

2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 246-263.

3. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronical behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. 1986;9:293–308.

4. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. Sleep. 2016; 39(1): 121-32.

5. Pujol M, Pujol J, Alonso T, et al. Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder In The Elderly Spanish Community: A Primary Care Center Study With A Two-Stage Design Using Video-Polysomnography. Sleep Medicine. 2017. doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.021.

6. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. Neurology. 2012;79(5):428-34.

7. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. Sleep. 2002;25:120–38.

8. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. Lancet Neurol. 2016;15(4):405-19.

9. Schenck C, Boeve B, Mahowald M. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: a 16-year update on a previously reported series. Sleep Med. 2013;14:744–48.

10. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol. 2006;5(7):572-7.

11. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. Neurology 2015;84(11):1104-13.

12. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(5):443-53.

13. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. PLoS One. 2014; 9: e89741.

14. Aguirre-Mardones C, Iranzo A, Vilas D, et al. Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. J Neurol. 2015;262(6):1568-78.

15. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behavior disorder. Brain. 2012;27:617–26.

16. Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. Ann Neurol. 2015;77(5):830-9.

17. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol. 2010;9(11):1070-7.

18. Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol. 2011;10(9):797-805.

19. Iranzo A, Stefani A, Serradell M, et al; SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology. 2017;89(3):242-248.

20. Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of α-synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. Lancet Neurol. 2016;15(7):708-718.

21. Antelmi E, Donadio V, Incensi A, Plazzi G, Liguori R. Skin nerve phosphorylated α-synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology 2017;88(22):2128-2131.

22. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. Sleep Med Rev. 2009;13(6):385-401.

23. Högl B, Iranzo A. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(4, Sleep Neurology):1017-1034.

24. Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology. 2017;88(18):1736-1743.

25. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al; SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. Sleep. 2012;35(6):835-47.

26. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. Neuron. 2010;68(6):1023-42.

27. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathol-ogy related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24:197-211.

28. Nielsen T. The Stress Acceleration Hypothesis of Nightmares. Front Neurol. 2017;8:201. doi: 10.3389/fneur.2017.00201.

29. Takeuchi T, Miyasita A, Sasaki Y, Inugami M, Fukuda K. Isolated sleep paralysis elicited by sleep interruption. Sleep. 1992;15(3):217-25.

TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del Trastorno de conducta del sueño REM
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño
Parasomnias NREM
Epilepsia hipermotora relacionada con el sueño (Sleep-related Hypermotor Epilepsy)
Despertares confusos o alucinaciones en pacientes con deterioro cognitivo
Parálisis del sueño recurrente
Estrés postraumático

Tabla 2. Patologías y sustancias asociadas a pesadillas	
Trastorno de conducta del sueño REM	Antidepresivos
Narcolepsia	Betabloqueantes
Terrores nocturnos	Nicotina
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	Vareniclina
Estrés postraumático	Agonistas dopaminérgicos
Depresión	Suspensión alcohol o de fármacos supresores del sueño REM

4. STATUS DISSOCIATUS

Carles Gaig

Montserrat Pujol

INTRODUCCIÓN

Tres son los estados fisiológicos de la mente: vigilia, sueño NREM y sueño REM. Cada uno de ellos representa un funcionamiento diferente del cerebro en cuanto a nivel de alerta, conciencia y conducta, así como en los parámetros electrofisiológicos (por ejemplo el EEG) y autonómicos (por ejemplo la respiración) (**Tabla 1**). En condiciones normales estos tres estados están bien diferenciados entre sí y la transición de uno a otro es automática. En determinadas situaciones se produce una alteración en la transición y un solapamiento entre ellos, lo que se conoce como estado de disociación [1]. Puede ocurrir en sujetos normales favorecido por horarios de sueño irregulares y/o insuficientes, como en las parálisis de sueño, o bien en situaciones patológicas, como en el trastorno de conducta del sueño REM. Se clasifican en base al estado predominante desde el que aparecen: desde vigilia, desde sueño NREM o desde sueño REM (**Tabla 2**). Un grado extremo es el *status dissociatus*, en el que no es posible identificar ni vigilia ni sueño [2-4].

ESTADOS DISOCIADOS DESDE LA VIGILIA

Estos trastornos suceden durante la vigilia y son consecuencia de la intrusión de elementos del sueño NREM o REM [1]. En algunos casos las personas están conscientes y recordarán lo que sucede, si bien su aspecto y conducta, inmóviles y con los ojos cerrados, puede recordar al de una persona dormida. En estos estados el cerebro está despierto pero el cuerpo paralizado, es lo que sucederá en la cataplejia y en las parálisis de sueño. Otro estado disociado son las conductas automáticas, en las que el cerebro y el cuerpo están despiertos pero con la conciencia y la percepción del entorno alteradas.

Cataplejia

La cataplejia es el síntoma típico y casi patognomónico de la narcolepsia tipo 1 (o síndrome por déficit de hipocretina) [5]. Es un ataque súbito de debilidad o pérdida del tono muscular de segundos de duración (raramente de 1-2 minutos) desencadenado por las emociones intensas, habitualmente positivas como la risa o la sorpresa. Estos episodios pueden ser parciales (afectando sólo a una parte del cuerpo), o generalizados (aunque respetando la musculatura respiratoria y extraocular). La pérdida del tono muscular en la cataplejia es consecuencia de la activación de las mismas áreas del tronco encefálico y espinales responsables de la atonía en REM pero de forma errónea durante la vigilia [5]. Se desconoce cómo las emociones activan dichas áreas. Una situación especial es el estatus catapléjico, en el que los ataques de cataplejia se suceden de forma repetida y pueden ser más prolongados de lo habitual y acompañarse de alucinaciones, conductas automáticas y ataques de sueño. Esta situación puede darse por la supresión brusca de fármacos anticatapléjicos como la clomipramina u otros antidepresivos, y también en niños al inicio de la enfermedad [6].

Parálisis de sueño

En las parálisis de sueño, la persona se despierta y no puede moverse. Está consciente, con el cuerpo paralizado a causa de un despertar parcial desde la fase REM en el que persiste la atonía muscular. Estos episodios duran segundos o pocos minutos y habitualmente se acompañan de una sensación de angustia desagradable. Son frecuentes en la narcolepsia, pero no específicas de esta enfermedad. Un 50% de las personas sanas pueden experimentar algún episodio, coincidiendo con épocas de privación de sueño y

horarios de sueño irregulares. Algunas personas tienen episodios frecuentes y repetidos, sin una causa aparente y sin asociarse a ninguna enfermedad, en lo que sería las parálisis de sueño aisladas recurrentes [7]. Las parálisis de sueño además se pueden acompañar de alucinaciones visuales, auditivas o táctiles, simples o elaboradas, fantásticas o aterradoras. Estas alucinaciones (hipnagógicas si son al dormirse, o hipnopómpicas si son en el despertar) son también frecuentes en la narcolepsia. La causa sería la aparición de las imágenes propias de la fase REM durante la transición de la vigilia al sueño o viceversa [4].

Conductas automáticas

Las conductas automáticas se dan en personas con somnolencia intensa. El aspecto será el de alguien que está despierto pero con la conciencia y percepción del entorno alteradas. Durante estos episodios seguirán con las actividades que están realizando de una forma más o menos torpe sin ser conscientes de ello. Estas conductas se observan en la narcolepsia pero pueden suceder en la hipersomnia idiopática y en sujetos sanos con una privación de sueño grave [4]. Algo parecido sucederá en la inercia de sueño o borrachera de sueño ("*sleep drunkenness*") típica del despertar en la hipersomnia idiopática, en la que el sujeto a pesar de haber dormido varias horas, incluso más de las necesarias, se levanta y actúa de forma automática, con una conciencia y atención alteradas durante un largo periodo de tiempo que puede durar de minutos a más de media hora. Cuando se despierta por completo no recordará lo sucedido [4].

ESTADOS DISOCIADOS DESDE EL SUEÑO NREM

Los estados de disociación típicos del sueño NREM son los trastornos del despertar o parasomnias NREM que incluyen el sonambulismo, los despertares confusos y los terrores nocturnos [4,8]. Recientemente se ha descrito otra parasomnia NREM, en la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5, que no es un trastorno del despertar sino una alteración del inicio del sueño [9].

Trastornos del despertar o parasomnias NREM: sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusos

Los trastornos del despertar son frecuentes en niños, aunque pueden empezar después de la infancia y afectar a un 4% de los adultos. Una persona puede tener terrores nocturnos de niño, sonambulismo de adolescente y despertares confusos de adulto. Con frecuencia hay antecedentes familiares pero no se ha identificado ningún gen específico. Es típico que la persona que sufre una parasomnia no recuerde nada o que tenga un recuerdo parcial del episodio, y que durante el mismo responda de forma inadecuada a estímulos externos. Los episodios suelen suceder en el primer tercio de la noche, que es cuando predomina la fase N3, y su frecuencia es variable, desde muy esporádicos a varios en una misma noche [4,8].

En el sonambulismo, la persona se despierta de forma brusca pero parcial, abre los ojos y realiza conductas motoras más o menos complejas como deambular por la casa, gesticular, buscar cosas sin sentido, vestirse, salir a la calle o conducir. En algunos casos de parasomnia NREM y sonambulismo, las conductas pueden consistir en comer, incluso cocinar. Comen alimentos de forma torpe, en combinaciones raras o incluso

ingieren productos no comestibles. Este tipo de sonambulismo es conocido como síndrome de la cena en el sueño. En otros casos, las conductas pueden tener un carácter sexual y se denomina sexsomnia. La actividad sexual puede ser con uno mismo o con la pareja a la que puede asaltar, tocar e incluso intentar el coito de forma inconsciente. En los terrores nocturnos, la persona se despierta de forma súbita, abre los ojos y empieza a chillar, a llorar y tiene taquipnea, taquicardia y sudoración. Los que las sufren pueden recordar que estaban en una situación peligrosa de la que debían huir. Estos sueños o pesadillas son simples y menos elaborados que los que ocurren durante la fase REM. En el tercer tipo de parasomnia NREM, los despertarse confusos, la situación será intermedia, existirá una conducta inconsciente y confusa pero menos elaborada que en el sonambulismo, y sin la agitación ni los síntomas autonómicos de los terrores nocturnos. En ellos, el paciente no saldrá de la cama pero puede incorporarse, gesticular y hablar de forma ininteligible. Los tres tipos de parasomnias NREM pueden solaparse en un mismo episodio y en el mismo paciente [4,8].

Durante los episodios de un trastorno del despertar en el EEG se registra un ritmo alfa de vigilia normal en áreas occipitales junto con actividad delta de alto voltaje típica de la fase N3 en las regiones frontales. Sería como si las áreas posteriores del cerebro estuvieran despiertas mientras que las anteriores siguieran dormidas. El registro EEG con electrodos intracraneales en un paciente con epilepsia y despertares confusos demostró un patrón EEG de vigilia en el córtex motor y cingulado junto con una actividad delta de sueño en el córtex de asociación fronto-parietal [10]. En otro estudio con un SPECT cerebral de perfusión durante un episodio de sonambulismo se observó la activación del tálamo y el cíngulo con una hipoactividad de otras áreas corticales [11].

Enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5

La enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5 se presenta con un trastorno de sueño que incluye una parasomnia NREM, como trastorno del inicio de sueño y no como un trastorno del despertar. Esta enfermedad fue descrita en el año 2014 en 8 pacientes que presentaban un síndrome neurológico que cursaba con un trastorno de sueño grave caracterizado por movimientos y conductas anormales junto con ronquidos, estridor y apneas obstructivas. Se debe a la presencia en sangre y líquido cefalorraquídeo de un anticuerpo dirigido contra la superficie de la neurona, en concreto a una proteína de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamada IgLON5 y que parece actuar como una molécula de adhesión celular pero cuya función exacta es desconocida [9]. Desde su descripción ya se han publicado más de 40 casos [12]. Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres y se inicia entre los 50 y 70 años de edad.

Además del trastorno de sueño otros síntomas son: 1) Síntomas de disfunción bulbar, como disartria, disfagia, parálisis de cuerdas vocales e hipoventilación central (pueden presentar fallo respiratorio agudo y requerir ingreso en UCI). 2) Trastorno de la marcha, con inestabilidad y alteración de los reflejos posturales que puede ser muy incapacitante. 3) Alteración de la motilidad ocular con nistagmus u ofltalmoparesia supranuclear, sobretodo de la mirada horizontal. 4) Trastornos del movimiento de tipo coreico con movimientos discinéticos de extremidades y tronco. También pueden existir mioquimias o espasmos en la musculatura facial (blefaroespasmo, hemiespasmo facial y mandibular o trismus). 5) Problemas cognitivos e incluso demencia con afectación de la

memoria episódica, de la atención y de las funciones ejecutivas. 6) Síntomas disautonómicos leves o moderados, con disfunción urinaria y episodios de sudoración intensa [12].

El trastorno de sueño en esta entidad se caracteriza por la combinación de: una parasomnia NREM, un trastorno de conducta durante la fase REM y un trastorno de la respiración durante el sueño. La parasomnia NREM es la alteración más distintiva y aparece al inicio del sueño. En vigilia, los pacientes tienen un ritmo alfa normal y están conscientes y orientados (**Fig. 1.A**). Al quedarse dormidos no aparece un estadio N1 normal sino una actividad theta difusa junto con una activación motora que se acompaña de vocalizaciones, movimientos y conductas anormales que el paciente realiza con los ojos cerrados (referido como un sueño NREM indiferenciado, **Fig. 1.B**). El sueño casi siempre se inicia de esta forma, ya sea al principio de la noche, tras un despertar nocturno o en los episodios diurnos de sueño. A medida que el sueño NREM anormal va progresando aparecen husos de sueño y complejos K ocasionales pero persiste la hiperactividad muscular y las conductas motoras finalísticas, en lo que se ha definido como una fase N2 pobremente estructurada (**Fig. 1.C**) [9]. Si el sueño no es interrumpido, la actividad muscular y las vocalizaciones y conductas motora desaparecen de forma gradual y se instaura una fase N2 normal seguida de una fase N3 normal (**Fig. 1.D**).

Durante este sueño NREM indiferenciado y la fase N2 pobremente estructurada caben destacar: 1) Las vocalizaciones, que serán simples como gemir, gruñir y chillar, o complejas como hablar, reír y susurrar, y 2) los movimientos involuntarios, que también serán simples como elevar los brazos o las piernas, elevar o girar la cabeza y toquetear

las sábanas, o complejos con gesticulaciones que sugieran una actividad finalística como comer, vestirse y manipular objetos imaginarios. Los movimientos simples son muy frecuentes y pueden ser continuos; las vocalizaciones y los movimientos finalísticos aparecen de forma intermitente. En conjunto parece que el paciente esté actuando como si estuviera en su vida diaria. Al paciente se le puede despertar fácilmente desde este estado NREM anormal y estará rápidamente alerta y orientado, pero sin ser consciente de las vocalizaciones y las conductas que estaba realizando ni referir ningún sueño asociada a ellas.

En sueño REM habrá perdida de la atonía muscular con actividad tónica y fásica excesiva en el EMG del mentón y de los brazos que se corresponderá con movimientos o sacudidas mioclónicas del tronco y de las extremidades compatibles con un trastorno de conducta de sueño REM, si bien la presencia de pesadillas o conductas violentas son infrecuentes. El trastorno de la respiración se caracteriza por estridor y apneas obstructivas que son más frecuentes en los periodos en los que el sueño NREM se normaliza. A causa del estridor (con frecuencia confundido clínicamente como un ronquido), las apneas y el sueño nocturno agitado, algunos pacientes pueden ser diagnosticados inicialmente de un síndrome de apneas obstructivas del sueño [9].

Estas alteraciones del sueño tienen una distribución especial a lo largo de la noche. Los episodios de sueño NREM indiferenciado y la fase N2 pobremente estructurada son más frecuentes en la primera mitad de la noche, y el sueño NREM normal con las alteraciones de la respiración y la fase REM en la segunda. El estridor y las apneas obstructivas mejorarán con CPAP. La parasomnia NREM no mejorará con clonazepam ni con melatonina.

Además del anticuerpo antineuronal contra la proteína IgLON5, la enfermedad se asocia al haplotipo del HLA, DRB1*1001. La frecuencia de este haplotipo es muy baja en la población general, del 1%, mientras que en los pacientes es del 87%. Esta asociación podría sugerir un origen inmunomediado de la enfermedad. Sin embargo en algunos pacientes los tratamientos inmunosupresores no alivian los síntomas y muchos sufren una muerte súbita en vigilia o durante el sueño [12].

El examen neuropatológico demuestra cambios neurodegenerativos con pérdida neuronal y depósitos anormales de proteína tau en las neuronas supervivientes, sin afectación glial, a nivel del hipotálamo y el tegmentum del tronco encefálico (con mayor afectación en el bulbo y menor en el mesencéfalo). Este patrón difiere del de otras enfermedades neurodegenerativas en las que se deposita proteína tau (o taupatías), como por ejemplo la parálisis supranuclear progresiva o la degeneración corticobasal. La distribución de las lesiones en el tronco del encéfalo y el hipotálamo explicaría los trastornos de sueño, incluida la parasomnia NREM, así como el resto de síntomas neurológicos.

El espectro clínico de la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5 está aún por definir y se debe esclarecer si se trata de una enfermedad neurodegenerativa desencadenada por un mecanismo autoinmune. Se ha de determinar el papel del tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador, cuya ineficacia en muchos casos podría ser debida a una instauración tardía, cuando el daño neuronal ya ha progresado de forma irreversible.

ESTADOS DISOCIADOS DESDE EL SUEÑO REM: TRASTORNO DE CONDUCTA DURANTE EL SUEÑO REM (TCSR)

El principal estado disociado en el sueño REM es el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) en el que se pierde la parálisis muscular típica de la fase REM y los pacientes pueden moverse y representar lo que están soñando [13]. Es típico que las pesadillas sean desagradables y violentas: sueñan que les atacan o que ellos atacan y realizan conductas acordes que sugieren peleas. Además hablan, gritan, lloran, ríen o cantan, con los ojos cerrados. Pueden caer de la cama y golpear la mesilla, la pared o a la pareja. No es infrecuente que ambos sufran traumatismos [14]. El vídeo-polisomnograma (v-PSG) es esencial para el diagnóstico. Se registrará la pérdida de la atonía en REM con actividad muscular tónica y fásica excesiva en el EMG de la barbilla y de las extremidades, de predominio en los brazos [13], junto con movimientos involuntarios en forma de sacudidas bruscas de tipo mioclónico en el cuerpo o en las extremidades y los episodios de conductas violentas.

El TCSR se presenta de forma aguda o crónica. La forma aguda puede iniciarse por un tratamiento con antidepresivos, la supresión de sedantes o de drogas como el alcohol. También por lesiones agudas que afecten el tegmentum del tronco encefálico, como un ictus, una lesión inflamatoria o desmielinizante, o por una encefalitis límbica, sobretodo asociada a anticuerpos anti-LGI1 (la proteína LGI1 forma parte del complejo proteico de los canales de potasio en la membrana de la neurona). Las formas crónicas se observan en enfermedades neurológicas como narcolepsia con cataplejia (o tipo 1) o en enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica). La forma crónica e idiopática afecta a hombres

mayores de 50 años y se considera el pródromo de una de estas enfermedades neurodegenerativas, pues más del 90% de los pacientes desarrollarán una de ellas en el plazo de 10-15 años [13]. Este trastorno sucede como consecuencia de una disfunción de las estructuras del tronco encefálico que regulan el sueño REM y activan la atonía muscular, siendo importantes los núcleos subcerúleo y magnocelular en el tegmento pontino y bulbar y sus conexiones con la amígdala.

La parasomnia de solapamiento (o "*overlap parasomnia*") es una situación especial en la que coexisten un TCSR y una parasomnia del despertar del sueño NREM. Puede suceder en el contexto de una narcolepsia, en trastornos psiquiátricos tratados con varios psicofármacos, o en enfermedades que afectan al tronco encefálico, como una romboencefalitis o un síndrome congénito de Moëbius, pero en la mayoría de los casos se trata de una coincidencia, en la que aparece un TCSR en un paciente adulto que tenía una parasomnia NREM desde la infancia [4].

STATUS DISSOCIATUS

El *status dissociatus* es la forma más extrema de estado de disociación. La persona presentará una conducta verbal y motora casi continua y un estado de ensoñación, en ausencia de sueño NREM o REM identificables. Representa la imposibilidad del cerebro para regular la conducta y los patrones neurofisiológicos y autonómicos de la vigilia y el sueño [1-3].

Las cuatro principales características del *status dissociatus* son: 1) un nivel de alerta y conciencia alterados, fluctuantes, con confabulación y confusión mental, sueños vívidos y alucinaciones; 2) presencia de actividad motora involuntaria con vocalizaciones; 3) un sueño muy inestable y fragmentado, con constantes cambios de vigilia a sueño y con pérdida del ritmo circadiano; y 4) ausencia de los marcadores polisomnográficos del sueño NREM y REM [1-3].

En formas moderadas de *status dissociatus*, la vigilia puede estar preservada y la disociación afectar sólo al sueño (**Fig. 2.A y 2.B**). Se puede observar en la narcolepsia (en pacientes polimedicados con estimulantes y antidepresivos), en casos de encefalopatía post-anóxica, en el síndrome de Guillain-Barré, en encefalitis paraneoplásicas por anticuerpos anti-Ma2 o en encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos anti-LGI1 o anti-CASPR2, en el abuso crónico de alcohol y su supresión, o en lesiones focales (traumáticas, post-quirúrgicas, vasculares isquémicas o hemorrágicas) que afecten al hipotálamo, tálamo o al tronco del encéfalo. Un *status dissociatus* también puede ocurrir en el síndrome de Mulvihill-Smith, una enfermedad congénita rara caracterizada por un aspecto físico parecido al de la progeria, con una estatura baja, múltiples nevus pigmentados y retraso mental. Las enfermedades neurodegenerativas como la atrofia multisistémica, la enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy, en sus estadios más avanzados se pueden complicar con un sueño muy desestructurado que se podría interpretar como un *status dissociatus*. [1].

En las formas más graves de *status dissociatus* los pacientes presentarán lo que Lugaresi y colaboradores han denominado como "*agrypnia excitata*" y que se

caracteriza por un estado de sub-vigilancia a lo largo de las 24 horas del día con una profunda disrupción del ciclo vigilia-sueño y una pérdida aguda o rápidamente progresiva del sueño (el término "*agrypnia*" en latín significa insomnio o falta de sueño), junto con un estado casi permanente de hiperactivación motora y autonómica (de aquí el término "*excitata*") [15,16]. El "estupor onírico" es el estado conductual especial de la *agrypnia excitata*, en el que el paciente realiza frecuentes movimientos estereotipados que representan lo que está soñando y que imitan actividades de la vida diaria [17]. Estos movimientos suceden con los ojos cerrados o abiertos. Si después de una conducta anómala se alerta al paciente y se le pregunta qué hacía, éste con frecuencia explicará que no estaba dormido y relacionará los movimientos con una escena onírica o una alucinación. La *agrypnia excitata* se puede observar en tres situaciones clínicas: 1) enfermedades priónicas, como el insomnio letal familiar, 2) en enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Morvan, y 3) en la supresión brusca del consumo crónico de alcohol o delirium tremens.

La fisiopatología de la *agrypnia excitata* parece relacionada con una disfunción gabaérgica a nivel tálamo-límbico que liberaría al hipotálamo y al tronco encefálico del control del córtex límbico, ya sea por una degeneración directa del tálamo, tal y como ocurre en el insomnio letal familiar, o por una alteración de los receptores del sistema tálamo-límbico mediada por anticuerpos antineuronales, en el caso del síndrome de Morvan, o por una disregulación gabaérgica inducida por la supresión brusca del alcohol, en el delirium tremens. La lesión o disfunción talámica sería clave en el desarrollo de un *status dissociatus* en su forma más grave.

Insomnio letal familiar

El insomnio letal familiar es una enfermedad priónica hereditaria, con transmisión autosómica dominante, causada por una mutación en el gen de la proteína priónica. Cursa con una degeneración cerebral con pérdida neuronal, gliosis y depósitos de proteína priónica anormal que afecta al tálamo y a las olivas inferiores. El cerebelo, el hipotálamo y áreas del tronco cerebral como el rafe o la región periacueductal pueden verse afectadas. La mutación del gen de la proteína priónica consiste en una mutación sin sentido en el codón 178 (D178N) que cosegrega con una metionina en el polimorfismo del codón 129 (en este codón, de forma normal existen dos polimorfismos: una metionina o una valina).

La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y se inicia alrededor de los 50 años, si bien los síntomas pueden empezar a los 20-30 años. El curso clínico es muy rápido y evoluciona hacia la muerte. La rapidez se correlaciona con el polimorfismo en el codón 129, si es homocigoto para metionina (los dos alelos son metionina) la duración media de la enfermedad es de 8 meses; si es heterocigoto (un alelo es metionina y el otro valina) el tiempo medio es de 72 meses [15,18].

Al inicio de la enfermedad, los pacientes presentan problemas de alerta durante el día y dificultades para iniciar y mantener el sueño por la noche. Estos síntomas pueden ser infravalorados e interpretarse como secundarios a estrés o fatiga. Los familiares refieren cambios de carácter en el paciente con apatía y somnolencia. De forma progresiva aparecen: deterioro cognitivo (con alteración de la atención, la memoria de trabajo y disfunción ejecutiva); trastornos de la marcha con alteración del equilibrio, temblor, disartria, diplopía fluctuante y síntomas de disfunción autonómica

(hipertensión arterial, taquicardia, hiperventilación, hiperpirexia, sudoración, exceso de lagrimeo o salivación y disfunción eréctil).

A medida que la enfermedad avanza, la pérdida del sueño nocturno y las alteraciones autonómicas se incrementan y aparecen las conductas oníricas. El paciente entra en un estado alucinatorio con conductas motoras continuas. Este estado puede confundirse con un cuadro psicótico. Los síntomas neurológicos empeoran: la marcha se hace atáxica y aparece dismetría, disfagia, alteraciones de la motilidad ocular con nistagmus evocado de la mirada, mioclonías, signos piramidales con hiperreflexia y signo de Babinski, y se incrementa la pérdida de memoria y de lenguaje. En fases terminales, despertar al paciente resulta imposible, entrando en un estado vegetativo.

El diagnóstico es genético al confirmarse la mutación D178N junto con la presencia de una metionina en el codón 129. El v-PSG será indispensable para una correcta evaluación de los pacientes. En el EEG observaremos enlentecimiento difuso con ausencia de husos de sueño, complejos K ni actividad delta de alto voltaje del sueño NREM (**Fig. 2.C y 2.D**). Los complejos periódicos típicos de otras enfermedades priónicas suelen estar ausentes. Además se registrarán periodos de fase REM con actividad muscular fásica y tónica excesiva en EMG de la barbilla y de las extremidades. La RM cerebral revelará cambios inespecíficos con atrofia cortical cerebral y cerebelosa. En algunos casos se observará alteración de la señal en la difusión a nivel de los tálamos. La proteína 14.3.3 en líquido cefalorraquídeo resultará positiva en menos de un tercio de los casos.

Síndrome de Morvan

El síndrome de Morvan es una enfermedad autoinmune rara causada por la presencia de anticuerpos antineuronales dirigidos contra un antígeno de la superficie de la neurona que es la proteína contactina-asociada 2 (CASPR2). Esta es una proteína que forma parte del complejo de los canales de potasio (como la proteína LGI1, cuyos anticuerpos se asocian a encefalitis límbica y TCSR). Afecta a ambos sexos, más frecuentemente a hombres, con una edad media entre los 60-70 años, y se caracteriza por la presencia de insomnio agudo o subagudo junto con hiperexcitabilidad del sistema nervioso periférico que se manifiesta con mioquimias y rampas, además de disfunción autonómica, ansiedad, problemas cognitivos, ataxia cerebelosa, crisis epilépticas y dolor neuropático, articular o muscular. En un 90% de los pacientes, los síntomas pueden remitir de forma espontánea en unas semanas o meses, pero en otros progresar hasta la muerte. Los estudios de neuroimagen son normales y la detección de anticuerpos contra CAPSR2 en sangre o líquido cefalorraquídeo confirma el diagnóstico. Es importante recordar que muchos pacientes con una encefalitis por anticuerpos anti-CASPR2 no presentarán un síndrome de Morvan, sino una encefalitis límbica o una encefalopatía con deterioro cognitivo, crisis epilépticas, síntomas cerebelosos o un síndrome aislado de hiperexcitabilidad del sistema nervioso periférico con fasciculaciones y mioquimias. En algunos casos el síndrome puede ser paraneoplásico y debe descartarse la presencia de un tumor (timoma o cáncer de pulmón).

El v-PSG mostrará una eficiencia de sueño muy reducida con frecuentes despertares. Durante los episodios de sueño habrá actividad theta difusa con ritmos rápidos, ausencia de husos de sueño, complejos K y de actividad delta típica de la fase

N3. También se registrarán periodos de sueño REM en los que la atonía muscular estará ausente y se observarán vocalizaciones, y movimientos involuntarios. La enfermedad responde a los tratamientos inmunomoduladores, como el recambio plasmático o las inmunoglobulinas intravenosas [19].

Síndrome por privación brusca de alcohol (o *"delirium tremens"*)

En el síndrome por privación brusca de alcohol los pacientes sufren temblores, nauseas, ansiedad, insomnio y una activación autonómica y motora muy parecida a las observadas en el "estupor onírico" aunque pueden ser más violentas. Estos síntomas aparecen dentro de las 48 horas posteriores a la última ingesta de alcohol y se corrigen con el tratamiento adecuado, principalmente con benzodiacepinas y medidas de soporte. Si se realiza un v-PSG durante un episodio de "*delirium tremens*" se registra la desaparición completa de husos de sueño, complejos K y sueño profundo delta, observándose una mezcla de componentes de la vigilia, la somnolencia y el sueño REM [20]. Un síndrome parecido se puede observar en la privación brusca de barbitúricos, benzodiacepinas o meprobamato [1].

CONCLUSIONES

Los estados de disociación y el *status dissociatus*, representan una incapacidad del cerebro y del tronco encefálico para generar y mantener separados la vigilia, el sueño NREM y el sueño REM. Son frecuentes en algunas enfermedades y pueden ser su síntoma principal, como son la parasomnia del inicio del sueño NREM en la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5, o el "estupor onírico" y la *agrypnia excitata* en el insomnio letal familiar o el síndrome de Morvan. La correcta identificación del

trastorno de sueño será la clave para el diagnóstico de estas enfermedades, y para ello será imprescindible la realización de un v-PSG con audio y EMG de extremidades superiores. En estos trastornos el estadiaje de sueño convencional será difícil o imposible de aplicar, por lo que será necesario describir los hallazgos. Deberán valorarse el estado y la conducta del paciente (ojos abiertos o cerrados, inmóvil o activo, realizando movimientos simples o complejos, con o sin vocalizaciones), la presencia o no de movimientos oculares rápidos, el tipo de actividad en el EEG (si hay o no husos de sueño y complejos K) y la actividad electromiográfica de la barbilla y de las extremidades. La descripción de la respiración también puede ser útil (la presencia de ronquido será indicativa de que el paciente está dormido aunque el EEG muestre una actividad irreconocible). Se trata pues de un campo de la neurología y de la medicina de sueño que está por explorar, abierto a cambios, y en el que aún hay que definir muchos de sus complejos aspectos clínicos, polisomnográficos y fisiopatológicos.

REFERENCIAS

1. Antelmi E, Ferri R, Iranzo A, et al. From state dissociation to status dissociatus. Sleep Med Rev. 2016;28:5-17.
2. Mahowald MW, Schenck CH. Status dissociatus-a perspective on states of being. Sleep. 1991;14:69-79.
3. Mahowald MW, Schenck CH. Dissociated states of wakefulness and sleep. Neurology. 1992;42:44-51.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy--clinical aspects, pathophysiology and management strategy. Nat Rev Neurol. 2014;10:386-95.
6. Plazzi G, Pizza F, Palaia V, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. Brain. 2011;134:3480-92.
7. Denis D, French CC, Gregory AM. A systematic review of variables associated with sleep paralysis. Sleep Med Rev. 2017: S1087-0792(17)30112-0.
8. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. Lancet Neurol. 2013;12:285-293.
9. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. Lancet Neurol. 2014;13:575-86.
10. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. Sleep.

2009;32:409-12.

11. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. Lancet. 2000;356:484-5.
12. Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology. 2017;88:1736-1743.
13. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective trials. Lancet Neurol. 2016;15:405-419.
14. Fernandez-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, et al. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. Sleep. 2016;39:121-132.
15. Lugaresi E, Provini F. Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. Sleep Med Rev. 2001;5:313-322.
16. Montagna P, Lugaresi E. Agrypnia excitata: a generalized overactivity syndrome and a useful concept in the neurophysiology of sleep. Clin Neurophysiol. 2002;113:552-60.
17. Guaraldi P, Calandra-Buonaura G, Terlizzi R, et al. Oneiric stupor: the peculiar behaviour of agrypnia excitata. Sleep Med. 2011;12 Suppl 2:S64-67.
18. Lugaresi E, Medori R, Montagna P et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med. 1986;315:997-1003.
19. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology. 2016;87:521-8.
20. Plazzi G, Montagna P, Meletti S, Lugaresi E. Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. Sleep Med. 2002;3:279-82.

TABLAS

Tabla 1. Estados fisiológicos de la mente y sus características

	Vigilia	**Sueño NREM**	**Sueño REM**
Conciencia	Plena	Prácticamente ausente	Parcial
Conducta	Activa	Inmóvil	Inmóvil
Ojos Movimientos oculares	Abiertos Parpadeo. Mov. rápidos y de seguimiento	Cerrados Mov. lentos en N1. No Mov. en N2 y N3	Cerrados Mov. rápidos
EEG	Actividad rápida (beta: > 13 Hz) de predominio anterior. Ritmo alfa (8-13 Hz) posterior, al cerrar los ojos	N1: Actividad lenta, theta (4-8 Hz) y ondas agudas de vértex N2: Husos de sueño y complejos K N3: Actividad delta (<2 Hz) de alto voltaje	Actividad theta-alfa de medio voltaje difusa y ondas de sierra
Tono muscular	Alto	Disminuido	Atonía muscular
Respiración	Regular-irregular	Regular	Irregular

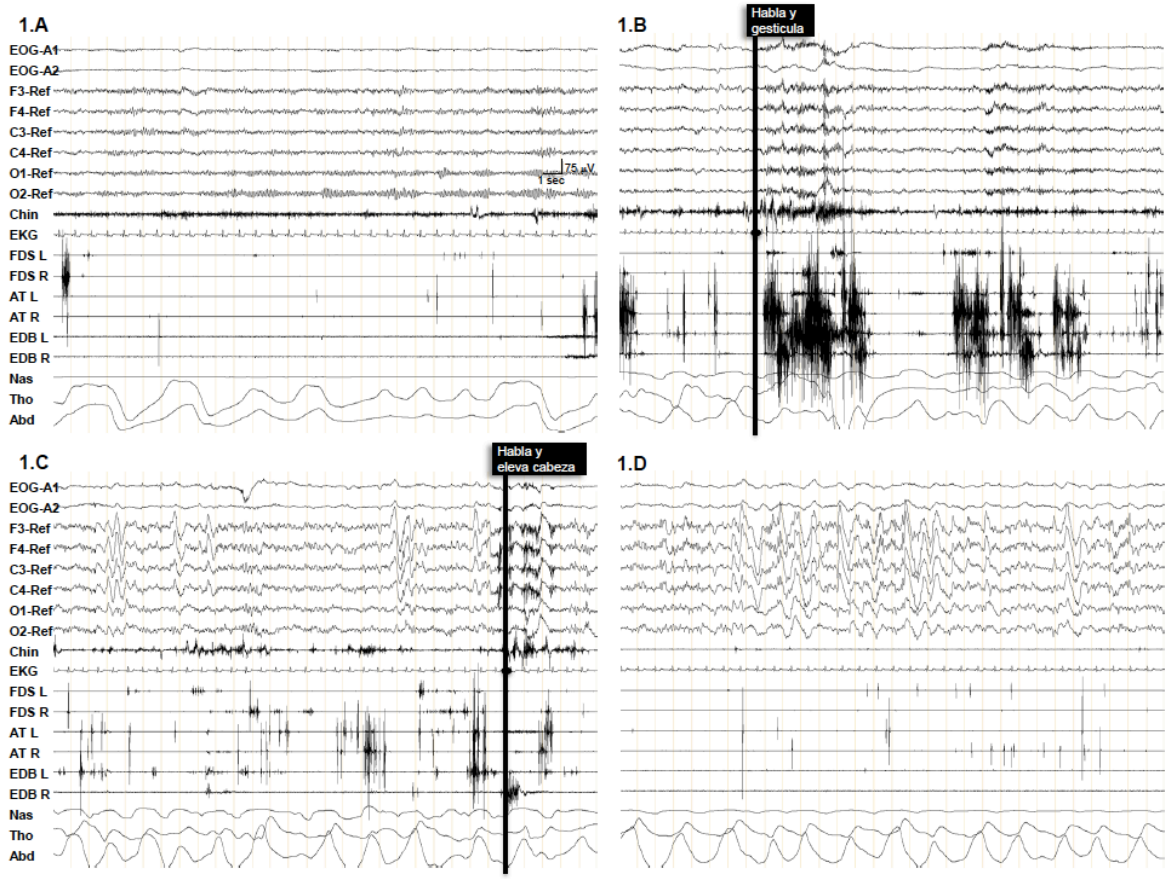
Tabla 2. Clasificación de los estados de disociación

Desde la Vigilia
Cataplejia y status cataplecticus Parálisis de sueño Alucinaciones hipnagógicas y hipnopómpicas Conductas automáticas Inercia o borrachera de sueño (“*Sleep drunkenness*”)
Desde el Sueño NREM
Trastornos del despertar o parasomnias NREM Sonambulismo Terrores nocturnos Despertares confusos Síndrome de la cena duran el sueño Sexsomnia Parasomnia del inicio del sueño NREM Enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5
Desde el Sueño REM
Trastorno de conducta durante el sueño REM Parasomnia de solapamiento (o “*overlap parasomnia*”)

Status dissociatus
Formas leves-moderadas con afectación del sueño y preservación de la vigilia Narcolepsia (con combinaciones de fármacos estimulantes y antidepresivos) Encefalopatía post-anóxica Síndrome de Guillain-Barré Encefalitis paraneoplásicas por anticuerpos anti-Ma2 Encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos anti-LGI1 o anti-CASPR2 Abuso crónico del alcohol y su supresión Lesiones focales del hipotálamo, tálamo o tronco del encéfalo (por ejemplo vasculares, traumáticas, post-quirúrgicas) Síndrome de Mulvihill-Smith Enfermedades neurodegenerativas: atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson con demencia, demencia por cuerpos de Lewy (en estadios avanzados) Forma graves con afectación tanto de la vigilia como del sueño (“*Agrypnia excitata*”) Insomnio letal familiar (enfermedad priónica) Síndrome de Morvan (encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-CASPR2) Síndrome de privación brusca de alcohol (o delirium tremens)

FIGURAS

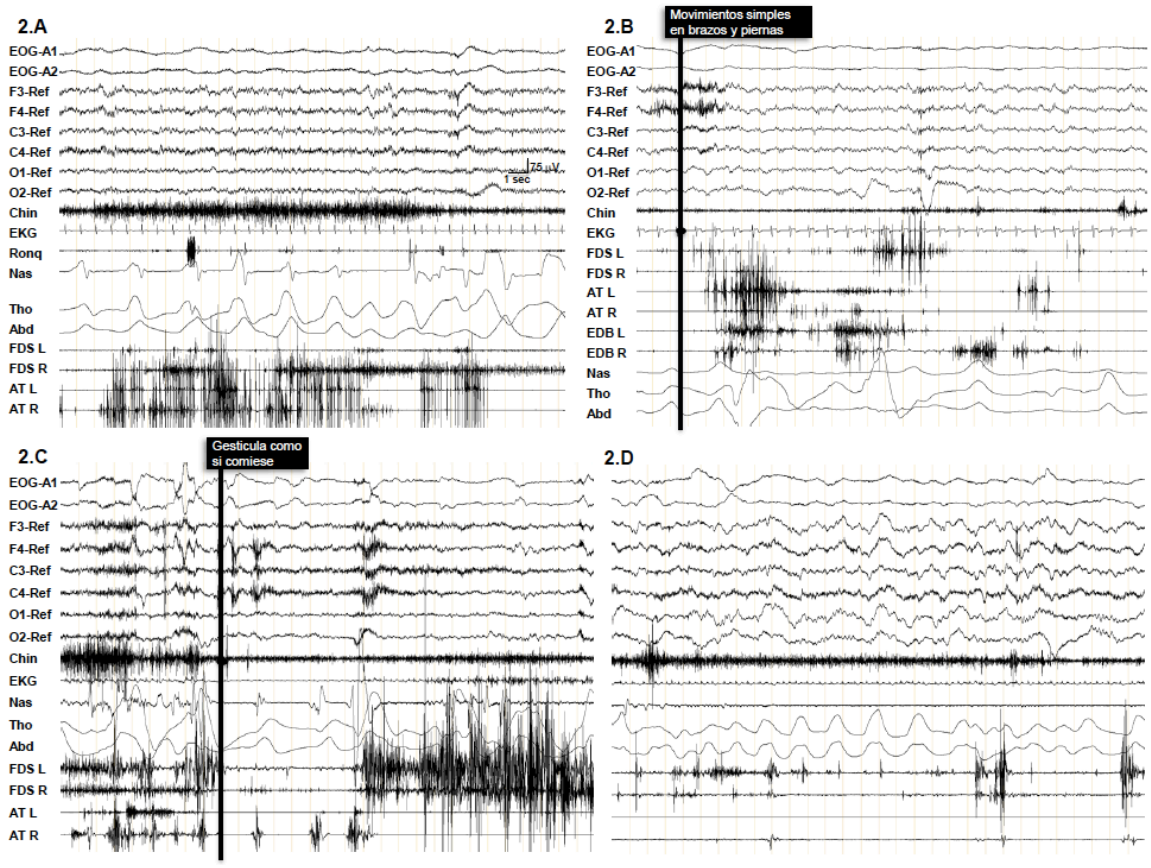
Figura 1. Polisomnografía en la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5



1.A. Época de 30 segundos de la vigilia normal con un ritmo alfa posterior a 10 Hz; **1. B.** Época de sueño NREM indiferenciado con una actividad theta difusa en el EEG y activación EMG asociada a vocalizaciones y movimientos. **1.C.** Sueño NREM con complejos K y activación EMG con vocalizaciones y movimientos correspondiente a una fase N2 pobremente estructurada. **1.D.** Sueño NREM en fase N3 normal con husos de sueño y actividad delta, sin activación EMG ni movimientos o vocalizaciones.

Abreviaciones: EOG: electro-oculograma referenciado a oreja ipsilateral; EEG-ref: referencia a ambas orejas. Chin: EMG de músculo mentalis. EKG: electrocardiograma; FDS: EMG de músculo flexor digitorum superficialis izquierdo (L) y derecho (R) en extremidades superiores; EDB: EMG de extensor digitorum brevis izquierdo (L) y derecho (R) en extremidades inferiores; AT: EMG de tibial anterior izquierdo (L) y derecho (R); NAS: flujo aéreo nasal; THO: Banda respiratoria torácica; ABD: Banda respiratoria abdominal.

Figura 2. Polisomnografía de un *status dissociatus* en diferentes enfermedades



2.A. Época de 30 segundos de un sueño disociado en un paciente con narcolepsia en tratamiento con metilfenidato, clomipramina y oxibato sódico, sin husos de sueño ni complejos K, con una actividad theta difusa y una activación muscular; **2.B.** Época de sueño indiferenciado y disociado con una actividad theta difusa y actividad delta de bajo voltaje intermitente asociada a movimientos de extremidades en un paciente con una enfermedad de Parkinson con una demencia avanzada. **2.C.** "Estupor onírico" en una paciente con insomnio letal familiar. Mientras la paciente gesticula como si comiese, en el EEG hay una actividad theta difusa con movimientos oculares rápidos y abundante actividad EMG. **2.D.** En la misma paciente con insomnio letal familiar periodo de sueño tranquilo, sin actividad motora ni conductas, con actividad irregular delta-theta difusa con ausencia de husos de sueño y complejos K.

Abreviaciones: EOG: electro-oculograma referenciado a oreja ipsilateral; EEG-ref: referencia a ambas orejas. Chin: EMG de músculo mentalis. EKG: electrocardiograma; Ronq: Sensor de ronquido; NAS: flujo aéreo nasal; THO: Banda respiratoria torácica; ABD: Banda respiratoria abdominal. FDS: EMG de músculo flexor digitorum superficialis izquierdo (L) y derecho (R) en

extremidades superiores; EDB: EMG de extensor digitorum brevis izquierdo (L) y derecho (R) en extremidades inferiores; AT: EMG de tibial anterior izquierdo (L) y derecho (R).

5. EPILEPSIA Y SUEÑO

Hernando Pérez Díaz

Gemma Sansa Fayos

INTRODUCCIÓN

La relación entre epilepsia y sueño es conocida desde la Antigüedad Clásica. Ya se encuentran nociones de la misma y una categorización de las crisis del sueño en las obras de Aristóteles e Hipócrates respectivamente. Y es que el sueño y las fluctuaciones circadianas del estado de vigilia afectan intensamente a la frecuencia, morfología y propagación de los patrones intercríticos, y a las crisis focales y generalizadas. Y a su vez, las crisis fragmentan el sueño y un sueño inestable promueve nuevas crisis, con lo que se establece un círculo vicioso. En esta retroalimentación hay que contar con los efectos que sobre el sueño puedan tener las distintas terapias como los fármacos antiepilépticos (FAEs) o el estimulador del nervio vago. Este por su mecanismo de acción puede generar estridor laríngeo y apneas. Los efectos de los FAEs sobre el sueño pueden ser directos o indirectos, como la ganancia ponderal inducida por el ácido valproico o el efecto relajante muscular de las benzodiacepinas (BZD) y su potencial agravante de un síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHS). Y un SAHS concurrente -que afectará a un tercio de los pacientes epilépticos [1]-, parece tener un importante efecto en la génesis de crisis y en que no se controlen adecuadamente los pacientes epilépticos. En general, los trastornos del sueño son dos veces más prevalentes en el paciente epiléptico que en la población general. Además del SAHS, el insomnio va a alcanzar cifras de prevalencia próximas al 52% y la somnolencia diurna excesiva (SDE) la van a comunicar casi dos tercios de los epilépticos, y no siempre van a estar en relación con los FAEs. Un 45% de los niños que inician crisis comunican problemas de sueño [2]. Por último y al otro lado de la balanza, la privación de sueño también va a comportarse como generadora de crisis, especialmente en las epilepsias generalizadas. Y con todo ello ejemplificamos como se cimenta un juego de relaciones poliédrico.

FISIOPATOLOGÍA

Las modificaciones que el sueño induce sobre la actividad epileptiforme crítica e intercrítica, y sobre la expresión clínica de las crisis, son conocidas desde hace décadas. Existe un trabajo clásico de 1989 en el cual, tras inducir crisis epilépticas con penicilina en gatos, primero se eliminó la asincronía característica del sueño *rapid-eye movement* (REM) con el agente anticolinérgico atropina y, a posteriori, se eliminó la atonía muscular del sueño REM con un lesión pontina. Y se objetivó que influencia tenía esto sobre las descargas epilépticas y la expresión de las crisis [3]. La actividad eléctrica cerebral se hace más sincrónica a medida que progresan las distintas fases de sueño *non-rapid eye movement* (NREM) desde N1 a N3. Esta mayor sincronización de la actividad cortical va a traducirse en una mayor probabilidad de sumación espacial o temporal de alguna despolarización espontánea aberrante, y en una mayor facilitación de la propagación de la actividad epiléptica. Ello va a llevar a la ampliación del campo epileptogénico e incluso a la aparición de nuevos focos. Por otra parte, el sueño REM es un estado desincronía cortical, lo cual no va a facilitar la aparición de nuevas descargas ni la difusión de las mismas. Por ello la actividad será muy focal en sueño REM, y esto tendrá su utilidad a la hora de definir y localizar el foco epileptogénico en la cirugía de la epilepsia. Hay que contar también que el tono muscular decrece a medida que progresan las fases de sueño NREM y está ausente en el sueño REM. Esto va a modificar la expresión clínica de las crisis. Por todo ello podemos decir que el sueño NREM es facilitador de la actividad epiléptica y el sueño REM es un estado supresor o "antiepiléptico", ya que por la asincronía de la actividad cortical ni se va a generar ni se va a facilitar la propagación de la actividad epiléptica, y por la atonía muscular se va a reducir la expresividad de las crisis.

Los diversos estudios que analizan el porcentaje de descargas, tanto en epilepsias focales como generalizadas, confirman la anterior hipótesis. Marcus et al. estimaron mediante un meta-análisis las proporciones relativas de las descargas epilépticas en vigilia y en las distintas fases de sueño NREM con respecto al sueño REM [4]. En las fases de sueño N3 -las de mayor sincronía de la actividad cortical-, las descargas epilépticas fueron 6,59 veces más probables para las epilepsias generalizadas y 2,46 para las epilepsias focales que en sueño REM. Por otro lado, hay que aclarar que las descargas generalizadas fueron 3,25 veces más probables en vigilia que en sueño REM, a pesar de que ambos estados presentan asincronía electroencefalográfica (EEG) por la actividad colinérgica. Ello se trata de explicar por el distinto juego de neurotransmisores y por la distinta conectividad entre uno y otro estado. Y es que las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe, las noradrenérgicas del locus coeruleus y las histaminanérgicas de los núcleos túberomamilares, presentan una descarga máxima en vigilia y mínima en sueño REM. Además de que en esta fase se produce una pérdida de conectividad que va a entorpecer la propagación de la actividad epiléptica. Por último, hay que explicitar que la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (rolándica) –que analizaremos más adelante- constituye un caso particular por existir una proporción similar de descargas en NREM y REM, junto a una ausencia de descargas en vigilia.

Ahora bien, hasta ahora hemos estado hablando de descargas. Si nos centramos en las crisis epilépticas, todos los estudios tanto en crisis focales como generalizadas y tanto en poblaciones pediátricas como adultas, muestran una mayor prevalencia de las mismas en las fases de sueño N1 y, sobre todo, N2. Es en esta fase del sueño donde mayoritariamente tienden a concentrarse las crisis y ello nos habla de que la sincronización cortical, que alcanza su máxima expresión en N3, no es el único factor

implicado en la génesis de las crisis. En el meta-análisis de Marcus et al. la frecuencias de las crisis focales en adultos fueron del 28% en vigilia, 16% en N1, 44% en N2, 11% en N3 y 1% en REM [4]. En la revisión polisomnográfica (PSG) de 100 casos de epilepsias nocturnas del lóbulo frontal las frecuencias fueron de casi el 70% para N1/N2 y de casi el 30% para N3/N4 [5]. En edades pediátricas nos remitimos al estudio clásico de Herman et al. para crisis generalizadas -vigilia 81,5%; N1 1,7%; N2 15%; N3/N4 1,7% y REM 0%- y focales -vigilia 48,5%; N1 5%; N2 39,9%; N3/N4 6,6% y REM 0%- [6]. Entre las posibles hipótesis postuladas para explicar este hecho se cuentan una posible modulación circadiana o, teorías más clásicas, como las que teorizan un papel gatillo del complejo K epileptiforme o de los husos –lo que se vino a denominar como *dyshormia-*, a través de los circuitos tálamo-corticales.

SEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS DURANTE EL SUEÑO

La propuesta de la ILAE de Terminología Revisada para la Organización de Crisis y Epilepsias de 2010 diferencia entre crisis generalizadas –aquellas que surgen e involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente-, crisis focales –aquellas que se originan en redes limitadas a un hemisferio- y desconocidas –aquellas sin evidencias suficientes para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas- [7]. Todas aquellas crisis con componentes motores y muchas de las que presentan componentes autonómicos van a poder expresarse y por lo tanto apercibirse durante el sueño. Estas serán, si seguimos la propuesta de la ILAE, las crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC), tónicas y clónicas; las crisis focales motoras y autonómicas; y, dentro de las desconocidas, los espasmos epilépticos.

La clasificación semiológica de Lüders es especialmente funcional desde el punto de vista de la distribución somatotópica, al atender y describir los signos lateralizadores y localizadores de las crisis, lo cual tiene gran utilidad en la cirugía de la epilepsia [8]. Para estos signos, es importante entender los conceptos de zona epileptogénica -que es aquella del inicio ictal- y zona sintomatogénica -que es aquella responsable de las manifestaciones clínicas de las crisis-, que no necesariamente tienen porque coincidir. Por ejemplo, una crisis del lóbulo occipital, y más durante el sueño donde pueden estar ausente la sintomatología visual, puede expresarse como una crisis versiva, con desviación forzada de la cabeza y los ojos y extensión del cuello, por la rápida difusión de la actividad epiléptica al campo ocular frontal. En este ejemplo, el área epileptogénica se emplazaría a nivel occipital y el área sintomatogénica a nivel frontal. Los componentes primeros o tempranos de las crisis conferirán localización y los componentes tardíos por difusión podrán ayudar a la lateralización. Siguiendo esta clasificación, serán las crisis autonómicas y las motoras, estas a su vez subdivididas en simples y complejas, las que tendrán expresión en el sueño.

Las crisis autonómicas suelen ser expresión sintomatogénica de la ínsula, el frontal basal y el cíngulo anterior. Así se han descrito crisis consistentes en apneas, estridor, tos, laringoespasmo, arritmia, vómito, arcada, escupir, hipersalivación y erecciones.

Las crisis motoras simples según Lüders van a subdividirse en mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas, versivas y espasmos epilépticos.

Las crisis mioclónicas van a consistir en sacudidas musculares bruscas y rápidas, de menos de 200 mseg., y son propias de las epilepsias generalizadas.

En las crisis clónicas se producen contracciones mioclónicas que recurren regularmente a una frecuencia de 0,2-5/seg. Son propias del área motora primaria y tiene un gran valor lateralizador hacia el hemisferio contrario.

Las crisis tónicas pueden darse en epilepsias focales y generalizadas. En las focales son expresión sintomatogénica del área motora suplementaria (área 6 de Brodmann) y de la región mesial frontal, y se produce una contracción de la musculatura proximal, unilateral o bilateral, y de tendencia asimétrica. Este componente asimétrico tiene gran valorar lateralizador del foco hacia el hemisferio contralateral. Son mucho más características de las epilepsias del lóbulo frontal que de las del lóbulo temporal. Ahora sí, en las epilepsias del lóbulo temporal serán unilaterales en el 100% de los casos, mientras que en las epilepsias del lóbulo frontal serán bilaterales en un 32%.

Los espasmos epilépticos son contracciones simétricas, tónicas o mioclónicas, de la musculatura axial proximal. Se ha descrito la característica posición *Salaam* consistente en una flexión del tronco con extensión y abducción de brazos. Esta típicamente remite al síndrome de West. Estos espasmos pueden aparecer en *clusters* al despertar. Ya hemos visto, según la propuesta de la ILAE, que se tipifican como de mecanismo desconocido, sin quedar claro que se vinculen a epilepsias generalizadas o focales, aunque se han propuesto hipotéticamente la mediación del núcleo del rafe del tronco del encéfalo y de la médula espinal.

Las crisis tónico-clónicas pueden ser generalizadas (CGTC) o focales. Las primeras no se preceden de otro tipo de crisis y se produce una afectación relativamente simétricas de los cuatro miembros. Las segundas se ven precedidas de otro tipo de crisis y la fase tónica es asimétrica. Estas cuentan con una secuencia motora típica de (I)

versión y torsión -tónica o clónica- contralateral de la cara, (II) posición M2e o del esgrimista con elevación del brazo contralateral y (III) “signo del 4” con extensión del brazo contralateral.

Las crisis versivas contarán con un giro forzado de la cabeza y de los ojos, junto a una hiperextensión cuello. El movimiento tiene una apariencia no natural y debe diferenciarse de los giros o lateralizaciones más naturales, que pueden verse en otros tipos de crisis y que no deben catalogarse como versivas para no llevarnos a error. Y es que las crisis versivas tienen un gran valor localizador y lateralizador hacia el campo ocular frontal contralateral.

Las crisis motoras complejas, a diferencia de las simples, cuentan a veces con conductas que podríamos calificar de naturales. Aquí, según Lüders, se encuadran las hipermotoras, las automotoras y las gelásticas o dacrísticas.

Las crisis hipermotoras son aquellas que típicamente se han venido relacionando con las epilepsias del lóbulo frontal que exclusivamente se expresan durante el sueño. Estas crisis han ido evolucionando terminológicamente desde la distonía paroxística nocturna establecida en 1981 por Lugaresi y Cirignotta, a la epilepsia del lóbulo frontal nocturna de Wada en 1991 y, tras la Conferencia de Consenso de Bolonia de 2014, se vienen denominando crisis hipermotoras relacionadas con el sueño [9]. Estas crisis son propias de regiones frontales mesiales u orbitarias, y en menor medida tienen un origen temporal, insular, parietal u opercular. La existencia de un foco epileptogénico extra-frontal parece darse en un 30% de las crisis hipermotoras, pero se produce una rápida difusión de la actividad epiléptica a las regiones sintomatogénicas frontales orbitarias o mesiales, del cíngulo y parietales. Estas crisis consisten en movimientos amplios y violentos que involucran segmentos proximales. Con frecuencia se expresan conductas

como pedalear o correr, o de tipo sexual (impulsos rítmicos pélvicos, tocamientos repetitivos de ingle o genitales o exhibicionismo). La conciencia puede estar preservada por lo que no es raro que se diagnostiquen erróneamente de psicógenas.

Las crisis automotoras consisten en automatismos de regiones distales como manos, pies, labios y lengua. Y son propias del lóbulo temporal. Ocasionalmente pueden partir del lóbulo frontal pero tendrán menor duración. Los automatismos podrán ser unilaterales o bilaterales. Y, si son unilaterales tendrán un gran valor localizador, por ser ipsilaterales al foco. En las epilepsias del lóbulo temporal mesial se discute si los automatismos ipsilaterales de una mano sean de un solo lado por verse enmascarados por la presencia de una distonía contralateral. Si una crisis automotora no lleva apareada una pérdida de conciencia el foco suele localizarse en el hemisferio no dominante.

Las crisis gelásticas consisten en una risa no natural. Estas clásicamente se han venido vinculando al hamartoma hipotalámico –que suele ser el origen en el 50% de los casos- pero también se han descrito en epilepsias del cíngulo anterior, frontales, parietales y temporales. Las crisis dacrísticas son más raras y consisten en llanto. Ambas podrían hipotéticamente confundirse con un trastorno de conducta de fase REM.

Durante el sueño también será posible encontrar semiologías especiales como los despertares paroxísticos inexplicables. Estos pueden o no ser apercibidos por el paciente. Un insomnio tipo fragmentación o una somnolencia diurna excesiva en un paciente epiléptico, con o sin crisis diurnas, podrían llevarnos al hallazgo de una frecuencia de crisis mayor de la esperada y una posible semiología serían estos despertares paroxísticas inexplicables. También es frecuente que la única semiología crítica pueda ser la presencia de signos indirectos tipo mordedura lingual en márgenes, manchas de sangre en almohada, dolor muscular, heridas o hematomas. Una semiología

rara pero posible, y que nos ilustra lo variado de la expresión ictal durante el sueño, es el contenido onírico recurrente. Esta se ha vinculado en la literatura a la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO

Hemos de tener claro que hablar de epilepsia y sueño es hablar sobre todo de epilepsias focales. Y, dentro de las focales, el sueño activa más las epilepsias del lóbulo frontal que las del lóbulo temporal. Las epilepsias del lóbulo frontal *grosso modo* tendrán una duración breve (<60 seg), con frecuencia se presentarán en *clusters* (10-40/noche) -lo cual resulta clave en el diagnóstico diferencial con las parasomnias NREM-, el inicio será brusco o explosivo, la conciencia a menudo estará preservada (incluso existiendo un componente motor bilateral), no llevarán a confusión postictal, y la presencia de conductas extrañas o hipermotoras no deberán confundirnos con pseudocrisis. Lo más importante de cara al diagnóstico es que con frecuencia son inaccesibles al EEG de superficie que puede resultar normal. El inicio brusco o explosivo y el gran componente motor llevan a artefactos musculares que, junto a la rápida difusión de la actividad epiléptica característica de la gran conectividad que presentan los lóbulos frontales, dificultan reconocer el inicio ictal. Muchas veces lo que estamos detectando es actividad propagada de un foco distante. No obstante ha de quedar claro que la vídeo-PSG o la monitorización vídeo-EEG prolongada, incluyendo uno o varios ciclos de sueño y despertar, alcanzan una elevada rentabilidad diagnóstica. Ayudarán a la caracterización de las conductas, a descartar la asociación de otros trastornos primarios del sueño, especialmente las apneas obstructivas que podrían actuar de *triggers* de la actividad epiléptica, y a establecer el diagnóstico diferencial con otros

trastornos paroxísticos del sueño como los movimientos periódicos de extremidades, las mioclonías hipnagógicas o *sleep starts*, las mioclonías propioespinales al inicio del sueño y, sobre todo, las parasomnias NREM.

En la epilepsia del lóbulo temporal el 75% de las crisis ocurren durante la vigilia y la privación de sueño facilita las crisis (**Tabla 1**). Cuando ocurren durante el sueño, la clínica o el EEG ictal frecuentemente están precedidos por un despertar (clínico o EEG). La epilepsia del lóbulo temporal durante el sueño, es decir, pacientes que presentan crisis solo o predominantemente durante el sueño, que es infrecuente, tiene algunos rasgos diferentes de la epilepsia del lóbulo temporal durante la vigilia: crisis infrecuentes y que no ocurren en *clusters*, baja prevalencia de convulsiones febriles de la infancia, antecedentes familiares infrecuentes y un mejor pronóstico quirúrgico [10].

Las epilepsias generalizadas genéticas, con CGTC, mioclónicas o de ausencias, son las epilepsias del despertar (o de la relajación vespertina). Y es que sus crisis acontencen tras un despertar, ya sea nocturno, matinal o tras la siesta. Aquí es útil que el EEG, nocturno o de siesta, incluya el momento del despertar. La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) con frecuencia asocia crisis tónico-clónicas con la privación de sueño y con los cambios horarios. Se conoce que las crisis son más prolongadas si el despertar acontece en N3 que en REM –donde duran segundos-, y que los despertares inducidos facilitan las crisis más que los espontáneos. Por último es preciso hablar de los efectos de la privación de sueño. Esta aumenta la sensibilidad diagnóstica de las anomalías epilépticas y, en menor medida, de las crisis, sobre todo, en las epilepsias generalizadas. Lo más posible es que la privación facilite la actividad epileptiforme *per se* mediante

efecto de excitación neuronal. Se usa cuando los registros iniciales no son concluyentes y debe incluir un ciclo completo de sueño y el despertar, en el cual se practica la hiperventilación y la estimulación lumínica intermitente. Puede realizarse mediante privación parcial (ir a dormir 1-2 horas más tarde y despertarse 1-2 horas antes, con siesta tras almorzar) o mediante privación de toda la noche (con siesta en la mañana). La primera resulta más aplicable en niños. A pesar de todo, el riesgo de crisis problemáticas es globalmente bajo (1,2-5,8%), por lo que podemos considerar la técnica como segura.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

A continuación se describen de manera resumida aquellas epilepsias claramente relacionadas con el sueño:

Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (rolándica)

1. Inicio: 3-13 años.
2. Son sujetos cognitivamente normales.
3. Crisis focales operculares: motoras o somatosensoriales orofaciales, con salivación, masticación, sonidos guturales y anartria o bloqueos del lenguaje.
4. El 70% de las crisis ocurren durante el sueño.
5. Descargas epileptiformes en NREM e incluso en REM.
6. Actividad EEG sólo durante el sueño en 1/3 de los pacientes.
7. EEG: ninguna punta/minuto en vigilia a 20-60 puntas/minuto en sueño NREM.

8. Se recomienda no tratar si las crisis son infrecuentes y sin generalización secundaria.
9. Si crisis frecuentes, con generalización secundaria, o gran ansiedad familiar: carbamazepina u oxcarbazepina –estas pueden llevar a evolución negativa atípica con incremento de la actividad epileptiforme y síntomas cognitivos transitorios-.
10. En el 10-20% que no responden al anterior: levetiracetam o valproico.
11. Puede ser un hallazgo EEG sin significación clínica: la anomalía se hereda de forma autosómico dominante y sólo un 25% de los niños tienen crisis.
12. Pronóstico excelente: remisión en adolescencia.

Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales (Síndrome de Panayiotopoulos)

1. Inicio: 3-10 años.
2. El 70% tienen crisis durante el sueño.
3. Secuencia de la crisis tipo: nauseas y vómitos junto a otros síntomas autonómicos, pérdida de conciencia, desviación de los ojos y la cabeza, y el 50% finalizan en hemiconvulsión o convulsión generalizada.
4. EEG: puntas focales o multifocales occipitales que aumentan en el sueño.
5. A veces se expresan en región centro-temporal y en línea media.
6. Pueden verse descargas punta-onda (P-O) generalizadas irregulares.
7. Pocos casos no presentan actividad epileptiforme interictal.
8. Remisión sin tratamiento en 1-2 años en el 75%.

9. No se recomienda tratar pero, de ser necesario, los principios de tratamiento son los mismos que en la epilepsia rolándica.
10. Si crisis prolongada: diazepam rectal.

ESES (*encephalopathy with status epilepticus during sleep*)

1. Actividad EEG tipo punta-onda continua durante el sueño de onda lenta.
2. Inicio: 2 meses a 12 años (pico: 2-4 años).
3. Desarrollo previo normal o con déficits neurológicos motores (malformaciones o lesiones corticales ≈ 50%).
4. Retraso o regresión cognitiva global: se ha atribuido a que la interferencia de la actividad epileptiforme continua durante el sueño impida la adecuada consolidación de la memoria.
5. Proporción de P-O difusa en más del 85% del sueño NREM.
6. Desaparición de la P-O difusa en sueño REM.
7. Crisis focales o generalizadas (CGTC o mioclónicas) en sueño.
8. Ausencias atípicas en vigilia.
9. A diferencia del síndrome de Lennox Gastaut no existen crisis tónicas.
10. Las crisis y la actividad EEG desaparecen en la segunda década de la vida, pero los problemas cognitivos persisten.
11. Fisiopatología: podría deberse a que la infancia es el periodo donde las ondas lentas son más prominentes y la densidad sináptica más alta.
12. Una variante es el síndrome Landau-Kleffner o afasia epiléptica adquirida: agnosia o inatención a estímulos auditivos, regresión lingüística o

afasia progresiva, presentación a los 3-9 años y EEG unilateral, lateralizado o difuso.

13. Se investiga el gen GRIN2A que podría asociarse a un *continuum* epilepsia rolándica – ESES – Landau Kleffner, con una prevalencia en el 10-20% de estos trastornos, y que codifica para la subunidad GLuN2A del receptor NMDA, implicado en sinaptogénesis y plasticidad sináptica [11].

14. Tratamientos para reducir la actividad epiléptica y mejorar la cognición y la conducta, que en cualquier caso están en relación a la duración del ESES:

a. Altas dosis de BZD (clobazam), que pueden generar somnolencia
b. Esteroides (hidrocortisona)
c. Cirugía: transecciones subpiales múltiples, resección focal o hemisferectomía
d. Otras alternativas: valproico (+/- etosuximida), lamotrigina, levetiracetam, y dieta cetogénica
e. Existe un meta-análisis reciente [12] que valora 112 estudios, con 950 tratamientos y 575 pacientes. Encuentra respuesta –medida por mejoría EEG y/o cognitiva- a FAEs en 49%, BZD 68%, esteroides 81% y cirugía 90%. En el subgrupo de aquellos pacientes que publicaron seguimiento las tasas de respuesta fueron de FAEs 34%, BZD 59% y esteroides 75%. No obstante la respuesta la cirugía se mantuvo en 93%. Factores pronósticos positivos son la normalidad cognitiva previa al ESES y la ausencia de anomalías estructurales.

ADNFLE (*Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy*)

1. Es una canalopatía frecuente.
2. Genes CHRNA4, CHRNB2 y CHRNA2.
3. Codifican subunidades α y β del receptor nicotínico de acetilcolina.
4. Cromosoma 20 q13.2-q13.3 (15q24 y 1p21.1).
5. Se produce una ganancia de función –p.e. aumento de sensibilidad- del receptor.
6. Estudios PET han mostrado que se produce una hiperactivación de las vías colinérgicas ascendentes desde el mesencéfalo, relacionadas con la modulación de los mecanismos de sueño y arousal a nivel talámico y cortical, por lo que podrían estar relacionadas con los trastornos del sueño -aunque el mecanismo fisiopatológico es desconocido-.
7. Penetrancia incompleta (70%).
8. Existen formas esporádicas.
9. El 85% debuta antes de los 20 años (rango entre 2 meses y 56 años).
10. *Clusters* de crisis frontales breves: posturas tónicas asimétricas y vocalizaciones.
11. Puede manifestarse de manera aislada como innumerables despertares y que la queja sea de hipersomnia o insomnio.
12. Puede manifestarse como contenido onírico recurrente y que se mal diagnostiquen de pesadillas o de terrores nocturnos.
13. EEG crítico con actividad rápida o puntas en el 40-88% de los casos.
14. EEG intercrítico normal.
15. Neuroimagen normal.
16. Sujetos cognitivamente normales.
17. Carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina: refractariedad en el 30%.
18. Añadir clobazam, acetazolamida o parches de nicotina coadyuvantes.

19. Se han descubiertos genes en otros canales con el mismo fenotipo clínico:

A. KCNT1

- Canal de potasio activado por sodio.
- Forma grave.
- Retraso o regresión intelectual.
- Trastornos de conducta y psiquiátricos.

B. DEPDC5

- Implicado de inicio en la epilepsia familiar focal con focos variables.
- Codifica para inhibidor de la vía rapamicina (mTOR): regulador clave de crecimiento celular.
- Presentes en casos esporádicos.
- Presentes en el 30% de familias ADNFLE y con penetrancia incompleta (60-100%).

20. Existe una forma similar que se hereda con patrón autosómico recesivo: se denomina PRIMA 1, y se debe a la mutación de esta proteína transmembrana que ancla la acetilcolinesterasa a la membrana neuronal, y que aumenta la respuesta colinérgica.

Epilepsia familiar focal con focos variables

1. Patrón de herencia autosómico dominante (22q12).
2. Infrecuente.
3. Debut en la segunda década de la vida.
4. Cada individuo de la familia tiene un patrón clínico y EEG definido en función de la región cortical donde se localiza el área epileptógena.

5. También varía la severidad entre individuos.
6. Crisis y actividad interictal focal en sueño.
7. RM normal.

Otros síndromes agravados con el sueño

1. Síndrome de West
    A. Se caracteriza por *clusters* de espasmos infantiles e hipsarritmia en EEG.
    B. Debut: 3-12 meses.
    C. Las crisis ocurren con frecuencia al despertar.
    D. El patrón hipsarrítmico característico es más prominente en sueño NREM y puede expresarse solo en sueño.
2. Síndrome de Lennox Gastaut
    A. Se caracteriza por crisis tónicas, ausencias atípicas y tónico-clónicas.
    B. Las crisis tónicas típicamente predominan en sueño NREM.
    C. El *status* tónico en el sueño puede ser una complicación de difícil tratamiento y que a veces se asocia a tratamientos de otro tipo de crisis con altas dosis de BZD intravenosas.

MUERTE SÚBITA E INESPERADA EN EPILEPSIA (acrónimo inglés: SUDEP, *Sudden Unexpected Death in EPilepsy*)

El riesgo de muerte súbita en el paciente epiléptico es 27 veces superior a población general y cuenta para el 50% de las muertes prematuras [13]. Una revisión sistemática de los 12 estudios de clase I existentes hasta la fecha encuentra incidencias de 0,22/1000 pacientes año (95% CI 0,16-0,31) en niños (0-17 años) y de 1,2/1000

pacientes año (95% CI 0,64-2,32) en adultos [14]. En Estados Unidos se ha estimado como segunda causa neurológica de pérdida potencial de años de vida tras el ictus [13].

Lo más importante en el capítulo que nos compete es que las muertes súbitas acontecen mayoritariamente en el sueño y, muy significativamente, cuando no hay testigos. Podemos sustentar esta asociación con los porcentajes que encontraron Lamberts et al. en una cohorte de 154 pacientes con epilepsia que cumplían los criterios de SUDEP tras autopsia, y donde esta aconteció en un 58% en el sueño y en un 86% sin testigos, siendo mucho más probable que no hubiese testigos si la muerte acontecía en el sueño [OR 4,4, 95% CI 1,6-12] [15]. Además la SUDEP se asocia a la posición decúbito prono y, entre los posibles predictores, están el sexo masculino [OR 1,42], el inicio de la epilepsia previo a los 16 años [OR 1,72], la duración de la epilepsia superior a 15 años [OR 1,95] y el descontrol de crisis expresado por el número de CGTC/año [OR 5,07 para 1 o 2 CGTC/año, y OR 15,46 para 3 o más CGTC/año]. Si la epilepsia comienza en la infancia y no remite, el riesgo acumulado será del 8% a los 70 años.

El mecanismo no está aclarado y entre las posibles hipótesis para su explicación se han vinculado la depresión respiratoria –donde podrían tener un papel facilitador los FAEs depresores y el SAHS-, las arritmias, la disfunción autonómica o la “depresión cerebral”. Este último punto es el de mayor trascendencia, pues se ha basado en la existencia de un biomarcador que podría predecir el riesgo de SUDEP y que sería el registro de una supresión EEG generalizada postictal, que a su vez expresaría una disfunción del tronco cerebral. A modo muy resumido podemos decir que las investigaciones van en el sentido de que la causa del “apagón” del cerebro, la respiración y el corazón tras una crisis epiléptica durante el sueño, sea un fallo de los mecanismos de arousal o alerta que podrían interferir sobre los reflejos normales que promueven la recuperación de una crisis. Si además el paciente no es observado, no se

produce una adecuada estimulación o reposicionamiento. También se postula seriamente una disfunción de las vías autonómicas cardiorrespiratorias centrales. Sea como fuere, el estado de activación simpática de aumento de frecuencia cardíaca, presión arterial o frecuencia respiratoria, propio de cualquier crisis, va dando paso a un activación parasimpática, donde se produce una bradicardia y una disminución de la presión arterial que progresan a asistolia y muerte. Resulta interesante considerar que en los síndromes de muerte súbita del lactante e infantil, esta también ocurre predominantemente en el sueño. Estos dos síndromes y el SUDEP muestran sorprendentemente anomalías microscópicas comunes en el hipocampo en la forma de bilaminación del giro dentado y dispersión de células granulares. Además el síndrome de muerte súbita infantil muestra antecedentes de crisis febriles. Todo ello llevaría a la hipótesis de un mecanismo común entre los tres síndromes de muerte súbita: del lactante, infantil y SUDEP [13]. Recientemente se han vinculado la amígdala y el hipocampo como áreas límbicas de control respiratorio e implicadas en la génesis de crisis de apneas centrales [16].

A nivel global, lo importante es tomar conciencia e informar al paciente sobre el riesgo de SUDEP, para optimizar el control de crisis, tratar un SAHS concomitante, evitar la posición decúbito prono, la privación de sueño o el olvido de la medicación, y sobre el posible uso de dispositivos de alerta de crisis y almohadas anti ahogamiento.

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EPILEPSIA

La SDE es una queja frecuente en pacientes con epilepsia y afecta negativamente en su calidad de vida. Es de causa multifactorial, siendo la causa más frecuente los efectos adversos de FAEs, pero también pueden coexistir otros trastornos

como el sueño insuficiente o el SAHS. Y no debe descartarse la presencia de crisis nocturnas a frecuencia mayor de la esperada por ejemplo expresadas como despertares paroxísticos inexplicables.

Más de dos tercios de los pacientes visitados en un centro de referencia de epilepsia refieren baja calidad de sueño, el 68% refieren SDE y el 40-50% refieren insomnio [17].

SAHS y epilepsia

El SAHS es uno de los trastornos del sueño más frecuentes en pacientes con epilepsia. Tiene una prevalencia superior que en la población general [18-20]. Mallow [21] reportó que el 33% de 39 pacientes con epilepsia farmacorresistente sin quejas de sueño tenían un índice de apneas-hipopneas (IAH) >10 en el PSG, sobre todo eran hombres, roncadores, con apneas observadas, con índice de masa corporal (IMC) elevado y crisis nocturnas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con IAH>10 o IAH<10 en cuanto a la frecuencia y localización de las crisis, el tipo y número de FAEs, o la SDE. Manni et al. [20] evaluaron la presencia de SAHS de manera prospectiva en 283 pacientes con epilepsia a través de una entrevista, realizando PSG en 40, de los cuales 29 tenían SAHS (10% del total). Estos 29 pacientes eran mayoritariamente hombres, mayores, el debut de epilepsia había sido más tardío, el IMC más elevado y con más SDE. Estos datos se han corroborado posteriormente. Foldvary-Schaefer y Grigg-Damberger [22] observaron un IAH>10 en el 30% y >20 en el 13% de los pacientes epilépticos. La edad avanzada, el sexo masculino, el IMC elevado, la HTA y los problemas dentales están asociados con IAH más elevado, y la carga de FAEs, IMC y la frecuencia de crisis están asociados a riesgo de SAHS. La

Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (**Tabla 2**) se ha validado como una herramienta de cribado para el diagnóstico de SAHS en epilepsia [23]. Entre las hipótesis para explicar como el SAHS lleva un descontrol de crisis están la fragmentación del sueño que lleva al predominio de fases transicionales y superficiales (como N2), la SDE y la hipoxemia, que podría llevar a hiperexcitabilidad neuronal y desestructuración de redes neurales.

A su vez, la mayor prevalencia de SAHS en pacientes epilépticos se podría explicar por varios mecanismos: 1) consumo de depresores del sistema nervioso central (BZD, barbitúricos) o relajantes musculares (fenitoína) [24]; 2) incremento de peso como efecto adverso de FAEs (ácido valproico, gabapentina, pregabalina, carbamazepina) [25-28] o indirectamente como síntoma de síndrome de ovario poliquístico (en el 30% de las mujeres en tratamiento con ácido valproico) [29]; 3) las descargas epilépticas y/o las crisis podrían alterar el control de la vía aérea durante el sueño.

El tratamiento del SAHS mejora el control de las crisis en pacientes epilépticos y, el hecho de mejorar la SDE, también mejora la tolerancia de algunos FAEs que produzcan sedación. El tratamiento del SAHS mejora el control de las crisis del 40 al 86% según diferentes series [19,30-32], y también se observa un descenso en la frecuencia de actividad epileptiforme [33], y de los parámetros PSG (descenso de N1, tiempo despierto durante el sueño y arousals, así como incremento de N3). El tratamiento quirúrgico del SAHS pediátrico también se ha relacionado con un descenso en el número de crisis, especialmente en aquellos niños con IMC elevado y menores en el momento de la cirugía [34]. Un reciente meta-análisis de Lin et al. [1] encuentra una frecuencia de SAHS del 33,4% (95% CI 20,8–46,1%), con independencia de fármacorresistencia, tipo de crisis y número de FAEs. El mismo meta-análisis analiza

los pacientes de los tres estudios realizados hasta la fecha sobre eficacia de la CPAP en el control de las crisis. Y encuentra una OR de 6,120 (95% CI 0,741-50,577) para una reducción de crisis superior al 50%, y una OR de 4,037 (95% CI 1,151-14,154) para libertad de crisis. De todas maneras, sólo el 50% de pacientes epilépticos refieren buen cumplimiento del tratamiento con CPAP.

Por último hay que comentar que la relación del SAHS con la epilepsia será bidireccional porque, al favorecer la HTA y los accidentes cerebrovasculares, va a fomentar la epilepsia vascular, que es la primera causa de epilepsia en > 60 años, y supone el 30-40% del total de las epilepsias y hasta el 50% de las crisis de etiología conocida.

Insomnio

También es frecuente en adultos con epilepsia, con una prevalencia alrededor del 43% [35]. Se ha relacionado con el número de FAEs y puntuaciones más elevadas en escalas de depresión. Las tasas de insomnio conocidas para los FAEs son: carbamazepina 2,2%, lamotrigina 4,9%-6,4%, levetiracetam 4,2%-6,3%, topiramato 2,3% y valproico 3,4%. Los estudios sobre el impacto del tratamiento del insomnio sobre el control de las crisis no son concluyentes.

Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de extremidades

No existen estudios concluyentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EPILEPSIA Y PARASOMNIAS (Tabla 3)

Durante el sueño ocurren el 43% del total de crisis [6], y las diferentes fases de sueño modulan la expresión de las crisis. Mientras que durante el sueño REM se inhibe en gran medida la actividad epiléptica, el sueño NREM facilita las crisis.

El diagnóstico diferencial entre parasomnias debe realizarse fundamentalmente con la epilepsia del lóbulo frontal, que cursa con crisis que aparecen predominantemente (90%) durante el sueño y con clínica hipermotora, vocalizaciones e incluso en ocasiones deambulación. Los síntomas son variables y en ocasiones difíciles de diferenciar con alteraciones no epilépticas durante el sueño, como son las parasomnias no REM. Las parasomnias no REM son trastornos del sueño prevalentes, con síntomas autonómicos y motores producidos por despertares incompletos durante el sueño no REM. Normalmente se desarrollan durante la infancia pero pueden persistir durante la edad adulta. El manejo de las dos entidades es muy diferente por lo que es importante un correcto diagnóstico diferencial. El número elevado de episodios por noche, la duración breve, la falta de interacción durante los episodios y clínica estereotipada son características que nos orientan a epilepsia, aunque el registro PSG es muy recomendable para establecer el diagnóstico [36].

La escala FLEP [37] ha mostrado utilidad en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades. Valora algunos de los factores ya nombrados así como otros factores como el recuerdo de los episodios o el tipo de vocalizaciones. Con las puntuaciones positivas se favorece el diagnóstico de epilepsia y con las puntuaciones negativas se favorece el diagnóstico de parasomnia (**Tabla 4**).

TRATAMIENTO

El tratamiento, de existir alguna puntualización específica, se ha venido revisando en los distintos síndromes. La mayoría de los estudios farmacológicos asumen que la eficacia de los FAEs es igual en sueño que en vigilia pero necesariamente no tiene que ser así, y no se controlan con PSG o vídeo-EEG para excluir aquellas crisis nocturnas subclínicas para pacientes y/o cuidadores. A continuación damos unas recomendaciones generales tanto para las epilepsias generalizadas como focales.

Epilepsias generalizadas

Aquí destacan la EMJ y la epilepsia con CGTC del despertar que, como hemos visto, son muy susceptibles a la privación de sueño y al consumo de alcohol. Afectan frecuentemente a jóvenes, con lo que es crucial aleccionar lo importante de adherirse al tratamiento, tener horarios regulares de sueño, evitar el alcohol y evitar los despertares súbitos. El ácido valproico sigue siendo el medicamento más efectivo en las epilepsias generalizadas pero debe valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio, especialmente en la mujer en edad fértil, por su potencial teratogénico y el impacto sobre el desarrollo psicosocial de los niños expuestos en el útero al mismo. Otras alternativas son lamotrigina -que puede agravar las mioclonías-, topiramato –efectivo en CGTC-, levetiracetam –en mioclonías y CGTC pero a tener en cuenta la comorbilidad psiquiátrica como ansiedad, depresión y psicosis-, zonisamida –eficaz en ausencias, mioclonías y CGTC en una pequeña serie- y perampanel –en CGTC-. Deben evitarse carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, gabapentina y tiagabina por no funcionar o por poder agravar ausencias y mioclonías. Debe ajustarse la farmacocinética del FAE

para alcanzar la máxima concentración al momento de máxima expectación de la crisis. Las formulaciones prolongadas pueden ser usadas para extender el periodo de máxima concentración del FAE. Si el paciente está privado de sueño, puede usarse una dosis adicional de BZD al acostarse. Si el paciente presenta CGTC exclusivamente relacionadas al sueño, debe excluirse un origen frontal.

Epilepsias focales

La inmensa mayoría de epilepsias puras del sueño son focales, frecuentemente no lesionales, con un pronóstico benigno y buena respuesta a FAEs. Ya hemos visto que la mayoría tienen un origen frontal y que es raro el origen temporal. Los FAEs deben ser aquellos efectivos en epilepsias focales como carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato, zonisamida y lacosamida.

EPILEPSIA Y SUEÑO

Por otro lado, los FAEs afectan a la organización del sueño de manera variable. Y los efectos de los FAEs sobre el sueño es un factor más que condiciona la elección del FAE, por ejemplo, fármacos sedantes pueden beneficiar los pacientes con insomnio y aquellos con perfil estimulante pueden beneficiar pacientes con SDE. En un paciente con SAHS la elección de barbitúricos o BZD puede empeorar las apneas e hipopneas. Los FAEs que producen incremento de peso también pueden empeorar el SAHS.

Efectos de los FAEs sobre la arquitectura del sueño

Los efectos de los FAE sobre la arquitectura del sueño son abundantes, sin claro efecto sobre el control de las crisis epilépticas [39-40]. En general los nuevos FAEs tienen menos efectos sobre el sueño a largo plazo. Existen grandes limitaciones en los estudios de los efectos de los FAEs sobre el sueño: a priori no se conoce si presentan un efecto directo sobre el sueño o si la mejoría de debe al control de crisis; los tamaños muestrales suelen ser pequeños; no son reproducibles por usar dosis no uniformes al estar basadas en la respuesta clínica, modos de evaluación y poblaciones; no se controlan por PSG para excluir trastornos respiratorios; y se usan dosis única o titulación hasta una dosis objetivo, por lo que no se evalúa el efecto dosis-dependiente. Por ello serán necesarios estudios futuros prospectivos bien diseñados para evaluar correctamente SDE objetiva y subjetiva, arquitectura y otros parámetros del sueño. Jain y Glauser [39] ha publicado un meta-análisis (**Tabla 5**) donde las conclusiones más significativas nos parecen las siguientes:

- Fenitoína: reduce latencia de sueño, aumenta los arousals y reduce sueño REM.
- Carbamazepina: reduce la latencia de sueño, aumenta la eficiencia, reduce arousals y despertares, y aumenta tiempos de sueños N3 y REM.
- Levetiracetam: reduce tiempo y porcentaje de sueño REM, aumenta de manera subjetiva (basado en la *Epworth Sleepiness Scale*) pero no objetiva (test de latencias múltiples de sueño (TLMS)) la somnolencia, y reduce el nivel de vigilia por encima de 2000 mg.
- Lamotrigina: aumenta sueño REM, reduce transiciones entre fases y raramente agrava el insomnio.

- Pregabalina y gabapentina: reducen la latencia de sueño, aumentan la eficiencia, aumentan el número de arousals, aumentan N3 y REM.
- El meta-análisis no identifica somnolencia asociada a zonisamida y topiramato.
- El meta-análisis no identifica insomnio asociado a lamotrigina
- Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y clobazam reducen latencia de sueño.
- Carbamazepina, tiagabina y pregabalina: aumentan el tiempo total de sueño y eficiencia.
- Ante SDE: evitar fenobarbital, valproico y levetiracetam.

Efectos de los tratamientos no farmacológicos sobre el sueño

- Cirugía de la epilepsia [41]: Un estudio en 17 pacientes con epilepsia resistente a FAEs observó mejoría en las escalas de calidad de sueño y la SDE subjetivas, y, si bien no detectó cambios en los parámetros PSG en el grupo de pacientes con mala respuesta a la cirugía, en el grupo con buena respuesta (clase Engel I y II) se observó un incremento en el tiempo total de sueño y un descenso en el índice de arousals.

- Estimulador del nervio vago [42-44]: Produce un estímulo intermitente sobre el nervio vago izquierdo. Esta tratamiento puede disminuir la SDE en pacientes epilépticos. En un grupo de 15 pacientes con epilepsia resistente a fármacos en el que se realizó PSG y TLMS, se observó un aumento de la latencia de sueño y aumento en el número de entradas en sueño REM en el TLMS después de la cirugía, mientras que otro estudio en 8 pacientes no mostró ningún cambio en el TLMS antes y después de la cirugía. En un tercer grupo con pacientes

pediátricos se observó post-cirugía un incremento de sueño lento y descenso de N1. Por otro lado, la estimulación intermitente del nervio vago puede aumentar el IAH [44], dando lugar a apneas tanto centrales como obstructivas, o conllevar la aparición de estridor laríngeo. Estos eventos se pueden reducir cambiando los parámetros del estimulador o bien con el uso de CPAP.

- Dieta cetogénica [45]. En un grupo de 18 pacientes en edad pediátrica se observó un descenso de sueño y mejoría en la calidad de sueño con epilepsia resistente a FAEs (descenso en el tiempo total de sueño y N2, y un incremento de sueño REM), que se correlacionó con una mejora en las escalas de calidad de vida.

Cronobiología y cronofarmacología de las epilepsias

El profundizar en la cronobiología de las epilepsias podría tener su utilidad a la hora de implementar consejos preventivos para anticipación de las crisis a pacientes y cuidadores. No obstante, no es mucha la información disponible en este campo. Hasta la fecha no existen estudios concluyentes en relación a la melatonina (MTN). A nivel básico se ha sugerido que la activación por la oscuridad del receptor de MTN, que suprime receptores hipocampales de GABA-A, podría hacer el lóbulo temporal más excitable en roedores. Pero en sí no parecen existir diferencias en los perfiles de MTN entre epilépticos, pacientes con crisis febriles y controles, ni que los suplementos de MTN faciliten las crisis. De la misma manera tampoco se han comunicado diferencias de los perfiles de cortisol. Lo más destacado en este campo es que si se relacionó la

EMJ con un cronotipo vespertino que predispondría a la privación de sueño y a la retroalimentación de las crisis [46].

Por su parte, la cronofarmacología evalúa como los ritmos circadianos y los ciclos sueño/vigilia afectan la farmacocinética y la farmacodinámica de la absorción, metabolismo, eliminación y distribución de un fármaco en particular. Está espacialmente desarrollada en oncología y en las bombas de infusión cronomoduladas. Su desarrollo se antoja crucial para optimizar esquemas de administración de FAEs y facilitar el desarrollo de FAEs de liberación modificada controlada. La creciente disponibilidad de programas o dispositivos electrónicos –tipo *smartphone*- de seguimiento de las crisis, aumenta las posibilidades de valorar las horas de presentación y los ciclos circadianos de las crisis. Los estudios realizados hasta ahora arrojan resultados variables [47]. Existe un estudio que, aunque de tamaño muestral bajo (n=18), dando el doble de dosis en la noche que en la mañana en pacientes con epilepsia refractaria con crisis nocturnas o del amanecer, consigue una desaparición de crisis en 11 y una reducción de crisis del 75-90% en 4 pacientes, en un periodo de seguimiento de 5,3 meses [48]. Esto demuestra que la cronoterapia puede tener su utilidad respecto a la terapia convencional. Si las crisis tienden a ocurrir en la transición vigilia-sueño las formulaciones inmediatas podrían optimizar el control frente a las de liberación prolongada, que podrían tener sentido en las crisis nocturnas tardías o de la transición sueño-vigilia.

REFERENCIAS

1. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. Sleep breath. 2017;21(2):263-270
2. Giorelli AS, Passos P, Carnaval T, et al. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. Epilepsy Res Treat. 2013;2013:629469.
3. Shouse MN, Siegel J, Wu F, et al. Mechanisms of seizure suppression during rapid-eye-movement (REM) sleep in cats. Brain Res. 1989;505:271–282.
4. Marcus NG, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. Epilepsy Sleep Res. 2013;2013:932790.
5. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. Brain. 1999;122:1017-31.
6. Herman ST, Walczak TS. (2002) Effects of sleep on seizures. In Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR (Eds) Sleep and epilepsy: the clinical spectrum. Elsevier, Amsterdam, pp. 165-180.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676.
8. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia. 1998;39:1006–13.
9. Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. Seizure. 2017;44:87-92.
10. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. Epilepsia. 1998;39(2):150-7.

11. Lal D, Steinbrucker S, Schubert J, et al. Investigation of GRIN2A in common epilepsy phenotypes. Epilepsy Res. 2015;115:95–9.
12. van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. Epilepsia. 2015;56:1738–46.
13. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet Neurol. 2016;15: 1075–88.
14. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2017;88(17):1674-1680.
15. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. Epilepsia. 2012;53:253–57.
16. Lacuey N, Zoniy B, Londono L, et al. Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. Neurology. 2017;88(7):701-705.
17. Miller MT, Vaughn BV, Messenheimer JA, et al. Subjective sleep quality in patients with epilepsy. Epilepsia. 1996; 36(suppl 4):43.
18. Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. Epilepsia. 2007;48 Suppl 9:36-8.
19. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. Sleep Med. 2003;2:509–515.

20. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia. 2003;44:836–840.
21. Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology. 2000;55:1002–1007.
22. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. J Clin Neurophysiol. 2006;23(1):4-20.
23. Economou NT, Dikeos D, Andrews N, et al. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2014;31:123-6.
24. Takhar J, Bishop J. Influence of chronic barbiturate administration on sleep apnea after hypersomnia presentation: a case study. J Psychiatry Neurosci. 2000; 25:321–324.
25. Dinesen H, Gram L. Weight gain during treatment with valproate. Acta Neurol Scand.1984;70:65–69.
26. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. Br J Med. 1981;283:577–581.
27. Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, et al. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenytoin. Epilepsy Res. 2000;41:23–28.
28. Lambert MV, Bird JM. Obstructive sleep apnea following rapid weight gain secondary to treatment with vigabatrin (Sabril). Seizure. 1997;6:233–235.
29. Betts T, Yarrow H, Dutton N, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken

one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. Seizure. 2003;12:323–329.

30. Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. Neurology. 1994;44:2060–2064.
31. Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, et al. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnea. Seizure. 1996;5:73–78.
32. Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. Epilepsia. 2011; 52(11):e168-71.
33. Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, et al. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. Clin Neurophysiol. 2000; 111(suppl 2):S141–S145.
34. Segal E, Vendrame M, Gregas M, et al. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. Pediatr Neurol. 2012; 46(6):359-62.
35. Quigg M, Gharai S, Ruland J. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. Epilepsy Res. 2016;122:91-6.
36. Derry C. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy vs Parasomnias. Curr Treat Options Neurol. 2012;14(5):451-63.
37. Derry C, Davey M, Johns M, et al. Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. Arch Neurol. 2006;63(5):705-9.
38. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. Epilepsia. 2014;55(1):26-37.

39. Grigg-Damberger MM, Ralls F. Sleep disorders in adults with epilepsy: past, present, and future directions. Curr Opin Pulm Med. 2014;20(6):542-9.
40. Zanzmera P1, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy - a clinical and polysomnography study. Seizure. 2012;21(7):487-90.
41. Malow BA, Edwards J, Marzec M, et al. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. Neurology. 2001;57:879–884.
42. Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagal nerve stimulation. Epilepsy Behav. 2003;4:185–191.
43. Hallböök T1, Lundgren J, Köhler S. Beneficial effects on sleep of vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2005;9(6):399-407.
44. Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. J Clin Sleep Med. 2011;7(4):401-7.
45. Hallböök T, Lundgren J, Rosén I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. Epilepsia. 2007;48(1):59-65.
46. Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenil myoclonic epilepsy. Epilepsia 2006;47:111-4.
47. Loddenkempar T, Vendrame M, Zarowski M, et al. Circadian patterns of pediatric seizures. Neurology 2011;76:145-153.
48. Guilhoto LM, Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepi- leptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. Epilepsy Behav. 2011;20:334–7.

49. Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G, et al. The Sleep Disorders Questionnaire. Creation and multivariate structure of SDQ. Sleep. 1994;17:160-7.

TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre epilepsias focales temporales y frontales

CARACTERÍSTICAS	TEMPORAL	FRONTAL
Frecuencia de crisis	Menos frecuente	A menudo diaria
Inicio de las crisis	Lento	Abrupto y explosivo
Activación del sueño	Menos común	Característica
Progresión	Lenta	Rápida
Automatismos	Frecuentes y prolongados	Menos frecuentes
Quietud y mirada fija inicial	Frecuente	Menos frecuente
Posturas complicadas	Tardías, menos frecuentes, menos prominentes	Frecuentes, prominentes y tempranas
Hipermotor	Raro	Frecuente
Automatismos bipedales	Raros	Característicos
Síntomas somatosensoriales	Raros	Frecuentes
Vocalización	Habla (hemisferio no dominante)	Ruidosa, no habla (gritos, gruñidos, gemidos)
Duración de la crisis	Prolongada	Breve (raramente prolongada)
Generalización secundaria	Menos frecuente	Frecuente
Confusión postictal	Pronunciada y prolongada	Menos pronunciada y breve
Afasia postictal	Frecuente en hemisferio dominante	Rara salvo difusión a lóbulo temporal

Tabla 2. Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (modificada de Douglass et al) [49]**.** Evaluar del 1 al 5 las siguientes afirmaciones siendo: 1=nunca, 2=raramente, 3=a veces, 4=normalmente, 5=siempre

1) "Me dicen que ronco fuerte y molesto"
2) "Me dicen que dejo de respirar durante la noche"
3) " Me despierto de repente, sin aliento, sin poder respirar"
4) "Sudo mucho por la noche"
5) "Tengo la presión arterial elevada (o la he tenido)"
6) "Se me obstruye la nariz cuando quiero dormir"
7) "El problema de roncar / respirar es mucho peor si duermo boca arriba"
8) "El problema de roncar / respirar es mucho peor si duermo inmediatamente después de beber alcohol"
9) "Mi peso actual es: 1: <61 kg, 2: 61-72kg, 3: >72-83kg, 4: >83-94kg, 5: >94kg"
10) Número de años de fumador: 1: ninguno, 2: 1 año, 3: 2-12 años, 4: 13-25 años, 5: <50 años
11) Edad: 1: <26 años, 2: 26-35años, 3: 36-44 años, 4: 45-50 años, 5: >50 años

Puntuaciones ≥ 25 son diagnóstico de SAHS con una sensibilidad del 73% y una especificidad de 72% [23].

Tabla 3. Características clínicas y vídeoEEG/PSG de parasomnias no REM y epilepsia del lóbulo frontal

	Parasomnia no REM	**Epilepsia lóbulo frontal**
Edad de inicio	Habitualmente <10 años	Variable; con frecuencia infancia o adolescencia
Antecedentes familiares	60%	Hasta el 40%
Media de eventos/noche	1-2	3 o más
Frecuencia (episodios/mes)	<1 a 4	20-40
Evolución	Tiende a desaparecer en adolescencia	Estabilización con los años
Duración de la enfermedad (media)	Aproximadamente 7 años	Aproximadamente 20 años
Duración del episodio	Segundos a 30 minutos	Segundos a 3 minutos
Semiología de movimientos	Complejidad variable, no estereotipados	Estereotipados, con frecuencia movimientos vigorosos
Desencadenantes de los episodios	Privación de sueño, fiebre intercurrente, alcohol, estrés	No identificados
Alteraciones asociadas	SAHS	No identificadas
EEG ictal	Ondas lentas	Frecuentemente normal o enmascarado por artefacto de movimiento. Actividad epiléptica clara en <10%
Horario de los episodios durante el sueño.	Primer tercio de la noche, pero normalmente >90min	A cualquier hora, pero puede ocurrir en los primeros 30-60 minutos de sueño
Fase de sueño en que ocurren	Fase N3, ocasionalmente N2	Normalmente N2, ocasionalmente N3

Tabla 4. Escala FLEP (*Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias*)

Edad de inicio	< 55 años	0
	≥ 55 años	-1
Duración de episodio típico	< 2 minutos	+1
	2-10 minutos	0
	>10 minutos	-1
Número típico de episodios por noche	1 o 2	0
	3-5	+1
	> 5	+2
Momento de la noche en que ocurre en primer episodio	En los primeros 30 minutos de sueño	+1
	En otros momentos (incluye cuando no hay un patrón claro)	0
Síntomas durante los episodios	Aura asociada?	Sí +2
		No 0
	Alguna vez deambula fuera de la habitación?	Sí -2
		No (o no claro) 0
	Realiza conductas complejas (vestirse, coger objetos..)?	Sí -2
		No (o no claro) 0

	Hay historia clara de postura distónica, extensión tónica de los miembros o calambres?	Sí +1
		No (o no claro) 0
Estereotipias de los eventos	Muy estereotipados	+1
	Cierta variabilidad/ incierto	0
	Muy variable	-1
Recuerdo del episodio	Sí, recuerdo lúcido	+1
	No o sólo vagamente	0
Vocalización: el paciente habla durante los episodios y lo recuerda	No	0
	Sí, sólo sonidos o palabras aisladas	0
	Sí, lenguaje coherente con recuerdo parcial o ausente	-2
	Sí, lenguaje coherente con recuerdo	+2

Puntuación: >3: diagnóstico de epilepsia muy probable, 1-3: diagnóstico de epilepsia probable, <1: diagnóstico de epilepsia poco probable [37].

Tabla 5. Efectos de los fármacos antiepilépticos sobre el sueño [38]

	Efic sueño /TTS	Lat sueño	WASO	Arousals Despertares	N1	N2	N3	REM
Ác Valproico	-	-	-	-	-/↑	-	-	-
Carbamazepina	↑/ -	↓ / -	↓/ -	↓/-	-	-	↑	↓/-
Clobazam	-	↓	↓	-	↓	↑	↓	-
Etosuximida	-	-	-	-	↑	-	↓	↑
Fenitoina	-	↓	-	-	↑	↓	↑/↓	↓
Fenobarbital	-	-/ ↓	-	↓	-	↑	-	↓
Gabapentina	-	-	-	-/ ↓	-/↓	-	↑	-/↑
Lamotrigina	-	-	-	-	-	↑/-	↓/-	↑/-
Levetiracetam	↑/-	-	↓/-	-	-	↑	↑/↓	↓/-
Pregabalina	↑/-	-	-	↓/-	↓/-	-	↑	-
Topiramato	-	-	-	-	-	-	-	-
Zonisamida	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND

Efic: eficacia; TTS: tiempo total sueño; Lat: latencia; WASO: *Wake After Sleep Onset*

6. SINDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN EL ADULTO

Oscar Larrosa

Juan José Poza

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) o enfermedad de Willis-Ekbom (EWE) es un trastorno sensitivo-motor que afecta sobre todo a extremidades inferiores, ligado al reposo preferentemente vespertino-nocturno, y que se alivia con el movimiento de zona afecta. Su trascendencia médica se fundamenta en su alta prevalencia [1-3] y, en los casos moderados-severos, en sus significativas consecuencias en la calidad de vida, el estado de ánimo, metabólicas y cardio-vasculares [3-5], en gran parte secundarias a la privación crónica de sueño efectivo. El SPI-EWE, a pesar de ser muy prevalente, ha sido y es insuficientemente conocido, infradiagnosticado y, por lo tanto, mal manejado con frecuencia en las consultas médicas [1,2].

Fue descrito por el médico inglés Thomas Willis hace más de tres siglos como un trastorno caracterizado por la inquietud de los pacientes al llegar la hora de dormir, convirtiendo el hábito de ir a la cama en una verdadera tortura. Sin embargo, este trastorno fue olvidado hasta la segunda mitad del siglo XIX, época en la que Wittmaack lo denominó como "*anxiety tibiarum* " asociándolo a una forma de histeria. En 1945 el neurólogo sueco Karl Axel Ekbom observó registró y publicó una descripción de los síntomas básicos de la enfermedad en varios pacientes, usando por primera vez el término de “síndrome de piernas inquietas”. Los grandes avances sobre este síndrome comenzaron a finales de los 80 y principios de los 90, con cuando se incluyó en la *International Classification of Sleep Disorders* (actualmente ICSD-3) y se descubrió la utilidad de los agentes dopaminérgicos para aliviar los síntomas. En 1995, el *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) estableció los primeros criterios diagnósticos, redefinidos en 2003 y, más recientemente, en 2014 [6]. En los últimos años, el IRLSSG, a propuesta de asociaciones de pacientes, ha incluido el término de Enfermedad de Willis -Ekbom, con el objeto de evitar los términos de

“síndrome” (poco exacto) y “piernas inquietas” (puede parecer poco serio) y, de paso, rendir homenaje a los autores de las primeras descripciones. De momento, como transición, se usan las dos denominaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

El SPI-EWE es una patología muy frecuente, con importante variabilidad clínica. En los últimos 10 años, se han realizado más de 600 estudios epidemiológicos en diversas poblaciones [2]. Globalmente, se calcula una prevalencia en población caucásica entre el 5 y el 10% [2], unos 12 millones de personas en Estados Unidos y Europa. Aproximadamente, un 2-3% de esta población presenta formas moderadas o intensas [2,3]. La prevalencia es menor en poblaciones de África, Asia y nativos americanos; en la mayoría de países asiáticos, con excepción de Corea, la prevalencia es inferior al 5%, y lo mismo ocurre en Tanzania o Sudamérica. Las causas de estas diferencias parecen ser más genéticas (por ejemplo, la distribución del polimorfismo de riesgo del gen BTBD9) que ambientales o educacionales [2,3]. Así, en Argentina, la prevalencia es notablemente mayor en la población de origen europeo que en los nativos sudamericanos [2].

La prevalencia de la enfermedad en mujeres prácticamente duplica a la de los varones, quizá por la mayor pérdida de hierro en aquellas a lo largo de su vida fértil. La edad media de inicio se sitúa en la segunda o tercera década, y la prevalencia va en aumento con la edad [2,3]. No obstante, los casos pediátricos no son raros. Se estima una prevalencia de un 2-4% en la población pediátrica de EEUU, Gran Bretaña, Turquía y China, presentando formas moderadas o intensas entre un 0,5 y un 1% de los niños y

adolescentes [2]. El predominio femenino no se evidencia hasta el final de la adolescencia.

Los estudios de incidencia son escasos. Se ha publicado la aparición de nuevos casos en un 0,8-2,2% de la población general [2]. Las tasas de remisión son elevadas. La persistencia de la enfermedad se relaciona más con la frecuencia que con la intensidad de los síntomas. Es una enfermedad con una clara agrupación familiar de casos y la concordancia en gemelos monocigóticos es alta.

FISIOPATOLOGÍA

La causa del SPI-EWE es desconocida. Se sabe que existe implicación de varios factores genéticos que predisponen, fundamentalmente, a una disfunción del sistema dopaminérgico central, ligada a una alteración de la disponibilidad del hierro a nivel del mismo [3,7,8].

La alta frecuencia de agrupación de casos familiares, hizo sospechar, desde el principio, que esta entidad tendría una importante base genética, con un patrón de herencia definido, habitualmente autosómico dominante sin identificación de un gen cuya mutación sea responsable del cuadro [3]. Por el contrario, los estudios poblacionales, con secuenciación del genoma completo, han identificado polimorfismos de riesgo en varios genes: MEIS1, BTBD9, PTPRD, MAP2k/SKOR1, TOX3/BC034767 y en una región intrónica en el cromosoma 2 (rs6747972) [7,8]. Así pues, se trata de una entidad poligénica, en la que habría variantes de cada gen asociadas a mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Si la colección de genes con variantes favorecedoras del trastorno es alta, el individuo sufriría el proceso, muchas veces a una

edad precoz. Si el individuo tiene menos de estas variantes, quizá solo lo desarrolle si se asocia un precipitante ambiental, que puede ser la edad y/o comorbilidades [3,9].

El mecanismo por el que estos genes se relacionan con la enfermedad no se conoce bien. A menudo, ni siquiera se relacionan con todo el complejo sintomático, sino solo con un endofenotipo concreto. Por ejemplo, BTBD9 se relaciona fundamentalmente con la presencia de movimientos periódicos, más que con la presencia de la sensación desagradable que obliga a mover las piernas [10]. Todos estos genes tienen en común el ser reguladores de la expresión de otros genes. Algunos, como MEIS1 o BTBD9, regulan la expresión de genes que codifican proteínas relacionadas con el transporte de hierro al sistema nervioso central [3,7,8].

Desde los primeros trabajos de Ekbom, se sabe que la ferropenia puede ser un precipitante de la enfermedad y que la administración de hierro puede aliviar los síntomas. Además, hierro y dopamina están relacionados, pues el hierro actúa como cofactor de la tirosina-hidroxilasa en el SNC, que es la enzima limitante de la síntesis de dopamina, siendo esta enzima menos activa en las últimas horas del día [3,8]. Se ha observado que el déficit de hierro se asocia a una disminución en la expresión de receptores dopaminérgicos D2 [3,7,8]. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen niveles plasmáticos de hierro adecuados y cifras de ferritina normales o, incluso, algo elevadas [3]. El problema parece radicar en el trasporte de hierro al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, pues varios estudios han encontrado déficit de ferritina en LCR en pacientes con niveles plasmáticos normales [3,7,8,11]. Los estudios autópsicos muestran un déficit en la expresión de proteínas de transporte y almacenamiento de hierro en el sistema nervioso central, como la proteína reguladora de hierro 1, la transferrina y su receptor y la H-ferritina, tanto a nivel de los vasos parenquimatosos y de plexos coroideos como, especialmente, en las células de

neuromelanina de la sustancia negra [7,8]. Paradójicamente, el hierro mitocondrial está aumentado [7]. Dado que el hierro es fundamental para el trasporte de oxígeno en los tejidos, la ferropenia cerebral provoca una situación de hipoxia [7]. También el hierro es necesario para la síntesis de mielina. Efectivamente, los estudios realizados en pacientes con síndrome de piernas inquietas muestran una disminución significativa en la cantidad de mielina cerebral [7,8].

La espectacular e inmediata respuesta del cuadro a los fármacos dopaminérgicos y el empeoramiento de los síntomas con la administración de antagonistas dopaminérgicos de acción central, que cruzan la barrera hematoencefálica, ha sustentado desde hace tiempo la hipótesis de un déficit o disregulación en vías dopaminérgicas centrales como causa del problema [3,7,8]. Paradójicamente, los estudios de imagen funcional cerebral y la determinación de metabolitos de dopamina en LCR sugieren un incremento en la síntesis dopaminérgica en pacientes con SPI [7]. Esta aparente contradicción se puede explicar si tenemos en cuenta el ritmo circadiano tanto de la síntesis de dopamina, en la que el déficit de hierro a nivel central puede estar implicado, como de los síntomas del SPI [8,11,12]. La hiperactividad dopaminérgica provocaría una regulación postsináptica a la baja, con disminución de expresión de los receptores, fundamentalmente D2. El ajuste sería adecuado para el periodo diurno. Sin embargo, por la noche, la síntesis de dopamina disminuye de forma fisiológica. En consecuencia, en el periodo nocturno, se daría un aumento del déficit relativo de actividad dopaminérgica. La administración de un agente dopaminérgico, compensaría a corto plazo este déficit dopaminérgico relativo nocturno. Por el contrario, a largo plazo, la administración de agentes dopaminérgicos exógenos provocaría una regulación a la baja aún mayor, con recrudecimiento de los síntomas y aparición a una hora más temprana, pues el ajuste es tan intenso que ni siquiera la mayor actividad dopaminérgica

diurna es suficiente para compensarla. Esta sería la explicación del fenómeno de síntomas de aumento o potenciación que se observa con frecuencia a la larga con el uso de agonistas dopaminérgicos, tanto más cuanto mayor sea la dosis empleada [7]. Los fármacos de vida media corta inducen un pico de dosis más marcado, lo que induce una respuesta regulatoria más potente. Así se explica que el fenómeno de aumento o potenciación sea más intenso con fármacos de vida media corta que con aquellos que disponen de mecanismos de liberación retardada, con acción más sostenida pero sin niveles plasmáticos en picos y valles. La disfunción dopaminérgica podría localizarse predominantemente en la vía mesencéfalo-espinal que parte del área A11 del hipotálamo y termina en las astas anteriores y posteriores de la médula espinal, provocando disfunción de vías sensitivas e hiperexcitabilidad motora tipo movimientos periódicos de las extremidades [3,8] esta vía tiene importantes conexiones con el núcleo supraquiasmático hipotalámico, sede anatómica del reloj biológico que controla el ritmo circadiano, lo que podría tener relación con la oscilación de los síntomas de esta enfermedad a lo largo del día. Pero también se ha postulado alteraciones en circuitos encefálicos, como son la vía dopaminérgica mesolímbica [13], que se correlaciona con la intensidad de los síntomas y predice la respuesta a fármacos dopaminérgicos y en proyecciones sobre el sistema de control de dolor regulado por encefalinas y endorfinas, lo que explicaría la naturaleza desagradable de las sensaciones percibidas en las piernas y la respuesta a opiáceos [14].

En el SPI-EWE se han encontrado alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión, también ligadas a la falta de disponibilidad de hierro a nivel central, cuya significación es prometedora. Los más consistentes son una hiperactividad glutamatérgica y una hipoactividad adenosinérgica [15,16] en vías de proyección tálamo-corticales relacionadas con la alternancia de vigilia y sueño, que podrían ser la

causa de la tendencia a hipervigilia de los pacientes con SPI-EWE, cuyas necesidades de sueño parecen acortadas.

TIPOS ETIOPATOGÉNICOS: SÍNDROME "PRIMARIO" Y "SECUNDARIO". CONCEPTOS ACTUALES

Desde un punto de vista etiopatogénico, clasificar el SPI-EWE de forma estricta en dos grandes grupos, primario y secundario o asociado, puede ser poco adecuado. Los últimos trabajos publicados sobre los factores genéticos y ambientales en SPI-EWE sugieren que factores de riesgo genético solapados pueden jugar un papel tanto en los casos primarios como en los secundarios. Basándose en la posible interacción entre genes y factores micro-ambientales, la enfermedad sería un espectro continuo con dos extremos temporales: inicial, con mayor contribución de factores genéticos, y final, con mayor contribución de factores ambientales o de comorbilidad [3,9].

SPI - EWE primario o idiopático

Es el más frecuente (en el 80% de los casos). En general es lentamente progresivo. Puede ser con o sin componente familiar con alta carga genética y suele ser de inicio precoz, (antes de los 45 años). Cuando existe un familiar de primer grado afectado, el riesgo de padecer la enfermedad es 6-7 veces mayor que en el resto de la población [2,17]. El grado de expresión de los síntomas puede variar dentro de la misma familia y, en ocasiones, la enfermedad aparece más temprano en cada nueva generación.

SPI - EWE secundario o asociado a comorbilidades

Asociado a otros procesos. La progresión de la severidad suele ser más rápida y el comienzo de síntomas más tardío que en casos claramente primarios. Aunque son menos frecuentes, el diagnóstico puede ser mucho más complicado y complejo.

Se han descrito gran cantidad de trastornos en teoría asociados al aumento de la probabilidad de padecer un SPI o de empeorarlo [3,8,9,18], aunque solo existe evidencia sólida en deficiencia de hierro y enfermedad renal avanzada [9]. Los trastornos más frecuentemente relacionados son la ferropenia y/o alteración del metabolismo del hierro, la insuficiencia renal avanzada, el embarazo y quizás el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Otras asociaciones menos frecuentes son: problemas neurológicos (enfermedad de Parkinson, ataxia espinocerebelosa, temblor esencial, esclerosis múltiple, mielopatías, enfermedades de motoneurona, polineuropatías, radiculopatías, migraña, alteraciones cerebrovasculares..), malabsorción intestinal, alteraciones tiroideas, enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, fibromialgia, lupus eritematoso...), diabetes, EPOC, hipertensión arterial, déficits vitamínicos (vitaminas B12 y D, ácido fólico) y de minerales (calcio, magnesio), sustancias como café, alcohol, nicotina, y diversos fármacos.

En el SPI-EWE asociado a comorbilidades, destaca especialmente el SPI asociado a ferropenia. La prevalencia de la enfermedad alcanza un 30 % entre los individuos con ferropenia analítica [3]. De especial importancia en el SPI es el valor de ferritina sérica, proteína transportadora del hierro y vehículo del mismo para atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al sistema nervioso para ser usado en su metabolismo.

Existen evidencias de que, incluso con valores de hierro sérico normales, por debajo de ciertos valores de ferritina, en la actualidad se considera en adultos por debajo de 75 ng/ml (bastante más altos del límite de normalidad de laboratorio, 20 ng/ml) se pueden potenciar los síntomas de SPI –EWE, y habría que aportar hierro [11]. Así, en individuos genéticamente predispuestos, cualquier circunstancia que supongan una menor disponibilidad de hierro, como son pérdidas de sangre, déficits de absorción de hierro, o un consumo excesivo, pueden desenmascarar o agravar un SPI-EWE que hasta entonces había sido asintomático. Ante estas situaciones, el aporte de hierro corrige o mejora los síntomas de SPI-EWE, pudiendo mejorar y volver a la situación previa, lo que no excluye que se pueda manifestar más adelante**.** Sin embargo, la mayoría de los pacientes con SPI-EWE tienen niveles de ferritina normales o, a veces, incluso elevados y en valores de ferritina por encima de 75 ng/ml, y no siempre la suplementación de hierro mejora los síntomas [3,11,18], debido a que depende de su disponibilidad en el SNC.

En el caso de la insuficiencia renal crónica avanzada, en la que alrededor del 50% de los afectados presenta un SPI [18], la razón más probable, aunque puede que no única, es un déficit de la absorción de hierro. En el embarazo, la aparición del SPI-SWE se relaciona con un mayor consumo de hierro y de ácido fólico. El SPI-EWE de aparición en el embarazo es además factor de riesgo para desarrollar posteriormente un SPI-EWE crónico tipo idiopático [19].

Especial comentario merece la aparición o empeoramiento del SPI-EWE asociado a ingesta de fármacos [3,18,20,21]. El mecanismo más claro es el de los antagonistas dopaminérgicos a nivel central, como son neurolépticos típicos y atípicos, las benzamidas sustituidas como el sulpiride, usado como antivertiginoso, y la cisaprida, metoclopramida y levogastrol , usados como antieméticos y reguladores de la motilidad

intestinal (la domperidona, solo con efecto periférico, sería la alternativa), también algunos bloqueantes de canales del calcio usados en hipertensión arterial. Otros fármacos con mecanismos de disfunción dopaminérgica más indirectos son aquellos con efecto antihistamínico sedante central, a veces incluidos en preparados anticatarrales o comercializados sin receta para el insomnio, los fármacos antidepresivos (salvo el bupropion, con cierto efecto agonista dopaminérgico), las sales de litio y los betabloqueantes.

En cuanto a la enfermedad de Parkinson, una de las comorbilidades más frecuentes clásicamente asociadas a el SPI-EWE, actualmente se considera que solo es más frecuente en los casos tratados con dopaminérgicos, especialmente a dosis altas por probable hipersensibilización de receptores dopaminérgicos D2 [18]. Ni la enfermedad de Parkinson predispone al SPI-EWE ni viceversa.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las características clínicas principales el SPI-EWE pueden desarrollarse a partir de los cuatro primeros criterios clínicos esenciales de diagnóstico del IRLSSG (en 2014 se añadió un quinto criterio esencial nuevo) [6] (**Tabla 1**).

1. Necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente acompañada o causada por sensaciones molestas o desagradables. En ocasiones la necesidad de mover las piernas está presente con ausencia de sensaciones desagradables o éstas son poco claras, y a veces están involucrados los brazos y/o otras partes del cuerpo además de las piernas. Los afectados describen las sensaciones acompañantes de forma muy variable: hormigueo, crepitación, picor, tirones, presión-tensión interna, corriente eléctrica, burbujeo, inquietud-nerviosismo interno, gusanos,

frío-calor interno, dolor. Parecen localizarse profundamente (a diferencia de polineuropatías) en músculos, huesos y, poco frecuente, en articulaciones, e implican en general una necesidad de movimiento de la extremidad. El 30-50% de los afectados describe las sensaciones como “dolorosas” [22], aunque lo más frecuente, es que las sientan como “desagradables”. Los síntomas son más frecuentemente bilaterales, aunque en la mitad de los casos existe lateralización preferente de los mismos (a la derecha, izquierda o cambiante), pudiendo ser también unilaterales. Las molestias se localizan más frecuentemente en las piernas, de rodillas a tobillo [23], aunque pueden extenderse a pies, muslos y cadera. En ocasiones, más raro, se afectan también extremidades superiores, abdomen, tronco y hasta cara, en general coincidiendo con agravamiento de los síntomas y persistiendo los mismos siempre en extremidades inferiores. No es lo habitual que se noten más fijos en articulaciones.

2. La necesidad imperiosa de mover las piernas y las sensaciones desagradables acompañantes empiezan o empeoran en situaciones de reposo o inactividad, en general tumbado o sentado. El reposo provoca síntomas, que aparecen independientemente de la posición corporal durante el mismo y de la actividad previa. Cuanto más largo es el tiempo de reposo, mayor es la posibilidad de que aparezcan o aumenten los síntomas [24]. El concepto de reposo incluye la inmovilidad física y descenso del nivel de alerta durante la misma, contribuyendo ambos factores a la aparición de los síntomas de SPI.
3. Los síntomas motores y sensitivos durante el reposo o inactividad se alivian total o parcialmente con el movimiento (andar, agitar, estirar-flexionar las piernas...), al menos mientras dura el movimiento. La mejoría de síntomas se produce inmediatamente o al poco tiempo de iniciarse el movimiento, y dura al

menos mientras esté moviendo las extremidades afectadas. Es una característica típica del SPI que la diferencia de otros procesos, en especial de los que cursan con dolor puro. No se debe considerar tampoco como SPI cualquier molestia que mejora con un cambio postural único. La duración de la mejoría tras cesar el movimiento puede ser variable, en casos graves los síntomas vuelven inmediatamente al cesar la actividad. En ocasiones, en fases avanzadas y/o severas de la enfermedad, la mejoría con el movimiento no está clara, siendo importante preguntar al paciente si en fases más tempranas de la enfermedad los síntomas se aliviaban al moverse. Estimulaciones sensitivas en las extremidades como frotar las piernas una contra otra, masajes o baños de agua fría o caliente pueden ser efectivas también en el alivio temporal de los síntomas.

4. Los síntomas motores y sensitivos durante el reposo aparecen únicamente o son más intensos por la tarde avanzada y/o noche respecto al resto del día. Tienen un patrón de predominio circadiano variable a lo largo de las 24 horas [3,6,12], con síntomas más frecuentes e intensos desde las 22 horas, con un pico desde las 00 horas a las 04 horas de la mañana (fase descendente de la curva de temperatura corporal y descenso circadiano de disponibilidad de hierro), relativa mejoría en el sueño tardío y primera hora de la mañana y mínimos síntomas en general de 10 a 12 de la mañana (fase ascendente de curva de temperatura corporal, periodo protector de síntomas). Si aparecen síntomas diurnos, deben de aumentar en intensidad o frecuencia por la tarde avanza y/o noche. El patrón circadiano puede desaparecer en casos severos, pero debe de haber estado presente en el pasado cuando la enfermedad era menos intensa [6]. También puede desaparecer por tratamiento de la enfermedad (sobre todo con dopaminérgicos), por existencia de otros trastornos de sueño y por horarios de sueño irregulares.

Otros aspectos clínicos a tener en cuenta en la evaluación clínica son:

Presencia de **movimientos periódicos de extremidades (MPE)**. Son movimientos de flexo-extensión de la extremidad de corta duración, rítmicos, agrupadas en series periódicas de 4 o más elementos, que aparecen durante el sueño (MPES) o durante los periodos de vigilia (MPEV), estos últimos cuando los pacientes están despiertos acostados o sentados intentando permanecer quietos. Los MPE pueden ser observados por el paciente o sus familiares y/o se pueden objetivar con pruebas complementarias adecuadas. En casi el 80 % de los casos de SPI-EWE, los MPES aparecen en índices aumentados [6], pero no son fundamentales para el diagnóstico, al poder existir marcada variabilidad de su presencia inter-noches y ser poco específicos, ya que los MPES aumentados pueden aparecer también en otras situaciones (narcolepsia, trastorno de comportamiento del sueño REM, trastornos respiratorios durante el sueño, patología medular, ataxia espinocerebelosa, toma de fármacos antidepresivos, en sujetos sanos de edad avanzada) [3,6] . El aumento de los MPEV es un indicador de SPI-EWE más específico que el aumento de los MPES. Por otro lado, el aumento de MPES, pero no el aumento de MPEV, durante el periodo de sueño nocturno, correlaciona bien con la severidad del SPI. Para que la presencia de MPES apoyen el diagnóstico de SPI, deben tener un patrón congruente (patrón de aparición temporal en general “decrescendo”, también en sanos, pero no en otros trastornos de sueño) y/o un aumento no esperado para su edad (15/hora o más en adultos jóvenes, 22/hora o más en adultos mayores de 65 años, 5/hora o más en pediatría), y que no existan otros procesos o fármacos que puedan provocarlos o aumentarlos [3,6]. Se postula que los MPES pueden estar detrás del riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares que se ha encontrado en algunos estudios.

Trastorno del sueño. El trastorno de sueño puede ser mínimo o no existir en casos leves, sobre todo al principio de la evolución, presentándose los síntomas solo previamente al sueño nocturno. Alrededor de tres cuartas partes de los afectados en grado suficiente como para requerir tratamiento presenta significativas dificultades de inicio y/o mantenimiento del sueño, con una eficiencia del sueño muy disminuida. La intensidad del trastorno de sueño se correlaciona con la severidad de la enfermedad [6].

Ausencia de nivel esperado de somnolencia diurna. Los afectados por un SPI-EWE moderado-severo suelen dormir pocas horas de manera crónica, pero no suelen presentar un grado somnolencia diurna esperada por ello. En general refieren otras consecuencias de la privación crónica de sueño, como son cansancio físico, alteración de la capacidad de concentración y alteración del estado de ánimo, pero definen su estado de alerta diurno como adecuado. Este hallazgo es muy característico del SPI-EWE. La presencia de un alto nivel de somnolencia diurna, salvo casos de afectación severa, debe hacer sospechar otras posibles causas de la misma [6].

DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico del SPI-EWE es fundamentalmente clínico, basado en la historia clínica del sujeto. Lo primero es pensar en él como posibilidad, especialmente si el sujeto se queja como síntoma principal que no duerme y no conoce la enfermedad. En los casos con síntomas típicos y sin comorbilidades, reconocer la enfermedad puede ser más o menos pero a veces los síntomas no son claramente referidos, o son atípicos y/o hay otros trastornos del movimiento o del sueño asociados, siendo convenientes pruebas y medidas complementarias para el diagnóstico, valoración de severidad y consecuencias.

Se deben cumplir los cinco criterios clínicos esenciales [6] (IRLSSG 2014, **Tabla 1**). Además, existen cuatro características de apoyo al diagnóstico, especialmente en casos dudosos, redefinidas también por la IRLSSG en 2014:

1. Presencia de movimientos periódicos de extremidades (MPE), durante la vigilia (MPEV) y durante el sueño (MPES) con índice elevado, sin evidencias de otras enfermedades o medicaciones que puedan provocarlos o aumentarlos.
2. Respuesta a tratamiento dopaminérgico. Si es positiva, aunque sea parcial, en general confirma el diagnóstico. La falta de respuesta hace dudar del diagnóstico, pero no lo excluye.
3. Historia familiar de SPI-EWE positiva entre familiares de primer grado.
4. Falta de nivel de somnolencia diurna que sería de esperar como consecuencia de su nivel de alteración de sueño nocturno, especialmente en casos moderados-severos.

La exploración neurológica es normal en el SPI-EWE, si está alterada hay que dudar del diagnóstico o pensar en otros procesos sobreañadidos. Siempre realizar determinaciones analíticas [18]. Es necesario contar con un hemograma, valores séricos de metabolismo, como son el hierro sérico (bajo si <60), ferritina (conveniente estar por encima de 75 ng/ml en suero en afectados por SPI-EWE, tener en cuenta que es un reactante de fase aguda y que puede elevarse en procesos inflamatorios e infecciosos) e índice de saturación de transferrina (bajo por debajo del 20%), electrolitos séricos y vitaminas (Ca++, Mg++, vitamina B12, ácido fólico y , últimamente, vitamina D, a la que se está dando importancia por su papel en metabolismo dopaminérgico en sistema nervioso) [25], glucemia, hormonas tiroideas, función renal (creatinina, urea y albumina

séricos, aclaramiento de creatinina) y, si se sospecha alteraciones digestivas tipo malabsorción, marcadores de enfermedad celíaca, intolerancia a azúcares, etc.

En casos dudosos puede ser necesario la realización de pruebas complementarias como método auxiliar:

Polisomnografía (PSG). Es una herramienta que permite intentar objetivar la disrupción de sueño nocturno, el aumento de los periodos de vigilia y la probable asociación de ambos con MPE en sueño y en los periodos de vigilia. La sensibilidad y especificidad diagnósticas en el SPI es alrededor del 80% [26]. Sus indicaciones son [3]:

- Los síntomas parecen atípicos o de diagnóstico diferencial difícil
- Persistencia de insomnio tras mejoría síntomas con fármacos adecuados
- Somnolencia diurna importante asociada
- SPI primario severo en menores de 40 años
- SPI grave con indicación de opiáceos (descartar trastornos respiratorios del sueño susceptibles de empeorar con opiáceos)
- Necesidad de un informe de experto con propósitos legales

Test de inmovilización sugerida. Es una prueba poligráfica desarrollada con el propósito de evaluar los síntomas del SPI en vigilia, su presencia y severidad, sobre la base de que los MPE en vigilia y la queja subjetiva de síntomas sensitivos aumenta con el reposo prolongado [24]. Puede servir también en ocasiones para valorar la respuesta

al tratamiento. En general se realiza durante una hora tumbado o sentado en vigilia, en horario que suele provocar más síntomas, que es en general por la tarde avanzada o primera hora de la noche. Se mide el índice de MPE en vigilia total (buena especificidad pero pobre sensibilidad), altamente sugestivo de enfermedad índices de 50/hora o más, y el grado de síntomas sensitivos durante la prueba mediante una escala analógica visual al principio y cada 5 minutos (mejora sensibilidad). Si se realiza previamente a una PSG, justo antes de la misma, los parámetros de sensibilidad y especificidad conjuntos mejoran ligeramente respecto a ambas por separado [3,26].

Actigrafía. Sistema de registro portátil de los movimientos mediante un acelerómetro, que en el caso del SPI-EWE se coloca en general en los tobillos (dos actígrafos a ser posible) para cuantificar los MP. Tiene como ventajas [3,26]: su simplicidad y su capacidad para registrar durante periodos de tiempo largos en domicilio, incluso varios días, y su capacidad para estudiar a sujetos que no toleren la polisomnografía de sueño nocturno, como pueden ser niños y ancianos con demencia. Las desventajas más claras son que no diferencia los movimientos de los artefactos producidos por trastornos respiratorios del sueño, es necesario excluir para el uso de actígrafos en el SPI a los sujetos con sospecha de dichos trastornos, y que los criterios de normalidad de MPE con actígrafos aún no están del todo estandarizados [3,18,26].

Electromiografía/electroneurografía. Es necesaria su realización cuando se sospecha la existencia de una polineuropatía sensitiva, y adecuado considerar su realización en todo SPI-EWE aparentemente primario para descartarla [3,18]. Puede ser servir igualmente para obtener datos de radiculopatías asociadas o en casos que se plantea

diagnóstico diferencial con las mismas, en conjunto con pruebas de imagen, y en sospechas de otros tipos de alteración neuropática periférica.

Test farmacológico con levodopa y ensayos terapéuticos con agonistas dopaminérgicos. Pueden ser muy útiles en casos dudosos. Habitualmente los síntomas de SPI-EWE responden al tratamiento dopaminérgico. El test farmacológico con Levodopa [27] (poco usado en la actualidad, pero puede ser útil) se basa en la administración de una dosis única combinada de 100 mg de levodopa más 25 mg de benserazida o de carbidopa y el paciente anota en una escala visual la intensidad de los síntomas antes y después de la administración. Si se consigue una mejoría igual o superior al 50 % se considera un test positivo, aunque un resultado negativo no excluye la existencia de un SPI –EWE. Otra opción diagnóstica en casos poco claros es establecer un tratamiento de prueba con un agonista dopaminérgico, en general de liberación rápida o inmediata, valorando el grado de respuesta con el tratamiento a las dos semanas [3]. Si es o hay SPI, debe existir mejoría al menos parcial, según dosis alcanzada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los llamados procesos “mimetizadores” o “imitadores” del SPI-EWE pueden cumplir los cuatro primeros criterios clínicos esenciales diagnósticos del SPI-EWE y, al ser muy frecuentes pueden coexistir con el SPI, pero no suelen cumplir las características de apoyo asociadas, especialmente el de la presencia de MPEs [3,6,18,28].

Los cuatro procesos más frecuentemente imitadores del SPI son:

Calambres musculares nocturnos: contracciones dolorosas y mantenidas en gemelo y sóleo por la noche, generalmente unilaterales que despiertan al paciente y se alivian con el estiramiento del pie y andando. Los afectados pueden confundir los calambres con las sensaciones desagradables del SPI-EWE, en el que a veces hay dolorimiento difuso de la extremidades y necesidad de estiramiento, pero el calambre es de aparición súbita, el dolor es agudo, no constante, de breve duración y se puede palpar la contracción muscular.

Neuropatías periféricas: clínicamente, provocan sensaciones desagradables en piernas, frecuentemente adormecimiento (raro en SPI-EWE), quemazón y dolor (no muy frecuente en SPI-EWE), que empeoran o empiezan también en reposo y hay alivio con el movimiento, en general menos persistentes y completo que en SPI-EWE. No provocan necesidad imperiosa de movimiento o es menos intensa, los síntomas aparecen todo el día, y la exploración neurológica es anormal. En polineuropatías, las más similares a la hora de diagnóstico diferencial, es frecuente la alodinia (hipersensibilidad a estímulos sensitivos no dolorosos).

Radiculopatías: clínicamente, suelen provocar sensaciones sensitivas desagradables en las piernas y dolor, con frecuencia unilaterales pueden empezar con el reposo sentado o tumbado y pueden empeorar por la tarde avanzada-noche y mejorar con el movimiento. Las molestias siguen una distribución radicular y no suele haber necesidad imperiosa de mover las piernas, y la exploración neurológica suele ser anormal.

Disconfort posicional: sensaciones desagradables en las piernas que se provocan tras el reposo sentado o tumbado en la misma posición durante largo rato, que urge a moverse. No tiene patrón circadiano, aunque pueda parecerlo a veces si la posición continuada que lo provoca es adoptada por el sujeto en horarios preferentemente nocturnos. Además, las sensaciones se alivian o desaparecen tras un cambio de postura simple, no precisan de movimiento continuado y no vuelven tras cesar el movimiento en general.

Otros procesos que pueden compartir algunas características con el SPI son:

Acatisia: necesidad imperiosa de movimiento en reposo, que a diferencia del SPI-EWE, no suele tener componente circadiano ni acompañarse de clara sensaciones sensitivas acompañantes, y tampoco provoca alteración del sueño. La acatisia hipotensiva aparece en la hipotensión ortostática, en ocasiones se puede localizar en las piernas y aliviarse con el movimiento de las mismas, pero aparece solo en posición de sentado y se alivia al tumbarse. La acatisia por ingesta de neurolépticos puede aparecer con el reposo, afecta a todo el cuerpo y no se alivia con el movimiento.

Insuficiencia venosa en extremidades inferiores: provoca disestesias con necesidad imperiosa de movimiento, pero se alivia con el reposo, sobre todo con las piernas en alto, y con los masajes, empeorando además con la bipedestación prolongada y con la marcha y no tiene ritmo circadiano Suele encontrarse en exploración física varices, dermatitis, edemas, etc.

Dolor artrítico en miembros inferiores: disconfort con frecuencia doloroso articular (en el SPI-EWE no suele centrarse en articulaciones), con posible necesidad

imperiosa de movimiento. Sin patrón circadiano, el movimiento alivia síntomas más despacio y, en ocasiones, los empeora.

Movimientos inconscientes en pie o pierna pronunciados y/o frecuentes en vigilia: por ejemplo, el golpeteo habitual del pie en el suelo sentado, balanceo repetitivo de pierna, movimientos generales por nerviosismo y ansiedad en sujetos con inquietud psíquica en reposo, sobre todo cuando están aburridos o nerviosos. Sin sensaciones sensitivas acompañantes y si se les alerta sobre el movimiento dejan de hacerlo sin necesidad imperiosa de reanudarlo. Sin componente circadiano y sin alteración de sueño secundaria a los movimientos.

Síndrome de piernas dolorosas y dedos móviles: sensaciones dolorosas, a veces quemantes, en uno o ambos pies/extremidades inferiores, asociadas a movimientos involuntarios repetitivos e irregulares de flexo-extensión de dedos de pies, que pueden extenderse proximalmente. Se ha asociado a lesiones radiculares de nervios periféricos o a mínimas lesiones traumáticas. Los síntomas no mejoran con el movimiento, no aparecen con el reposo, no tienen patrón circadiano y los movimientos desaparecen al conciliar el sueño.

TRATAMIENTO

El abordaje del síndrome de piernas inquietas incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las medidas no farmacológicas pueden llegar a ser suficientes, al menos temporalmente, en casos leves, pero en general son solo coadyuvantes, siendo conveniente aplicarlas en todos los casos [29]. Incluyen recomendaciones de estilo de vida, evitar sedentarismo y no permanecer mucho tiempo sin moverse. Se considera beneficioso mantener una adecuada higiene de sueño, siendo

regular con los horarios de acostarse y levantarse, sin siestas prolongadas. Se recomienda el ejercicio físico moderado (nunca extenuante, que empeora las molestias) pero no en las 3 horas previas a irse a dormir. No consumir productos que pueden agravar los síntomas, como el alcohol, el tabaco y el café u otras bebidas con cafeína, especialmente por la tarde y por la noche. Cuando sea posible, se evitarán los fármacos que puedan provocar o aumentar los síntomas. La actividad mental puede disminuir la intensidad sintomática. Las maniobras de distracción o de relajación, y los estímulos sensitivos, como masajes en las piernas o lavarlas con agua fría e incluso a veces caliente pueden aliviar los síntomas.

Si se detecta un déficit férrico o disminución de niveles de ferritina por debajo de 20 ng/ml y un índice de saturación de transferrina por debajo del 20%, habrá que administrar suplementos de hierro oral o hierro intravenoso, esté o no instaurado tratamiento farmacológico sintomático, con controles analíticos cada 3-4 meses hasta alcanzar un valor de ferritina por encima de 75 ng/ml y/o índice de saturación de transferrina por encima del 20%. Si los valores de ferritina sérica entre 20 y 75 ng/ml y los síntomas no están controlados los suplementos orales de hierro pueden ayudar y aunque estén controlados pueden prevenir el empeoramiento de los síntomas [11,30-32]. No siempre el tratamiento con hierro mejora los síntomas. El hierro oral se ha administrado clásicamente en ayunas junto con vitamina C a la vez para mejorar la absorción, pudiendo provocar estreñimiento e irritación gástrica. En la actualidad existen preparados que se administran con el estómago lleno y sin vitamina C, y son mejor tolerados. Recientemente, se han reportado mejorías incluso desaparición de síntomas con la administración de hierro por vía intravenosa lenta, administrado incluso en pacientes con niveles normales de ferritina [11]. El principal riesgo de muchos preparados férricos intravenosos es la aparición de una reacción anafiláctica, que parece

no darse con la carboximaltosa férrica (1000 mg en una dosis o en dos dosis de 500 mg separadas 5 días).

La indicación del tratamiento farmacológico depende de la repercusión clínica de los mismos. Antes de empezar con el tratamiento farmacológico hemos de tener en cuenta varias consideraciones:

A. Si se sospecha SPI- EWE asociado, independientemente de la decisión de iniciar tratamiento farmacológico, es fundamental el tratamiento de la comorbilidad [9].

B. Informar al paciente de que el tratamiento es sintomático y generalmente de uso crónico. Se considera que es necesario el tratamiento crónico si hay síntomas moderados-severos con privación de sueño secundaria durante al menos dos días por semana durante el último año [3,6].

C. Iniciar a la mínima dosis recomendada en monoterapia [3,30,32]. Se irá incrementando de forma lenta y progresiva si se precisa hasta conseguir un control sintomático, alcanzar la dosis máxima recomendada o hasta que aparezcan efectos secundarios. En el caso de falta de eficacia, mala tolerancia o pérdida de efecto con el tiempo de dosis máxima, habrá que cambiar de fármaco o de familia de fármaco, y/o instaurar combinación de fármacos de familias diferentes [3,31,32].

D. Una cuestión muy a tener en cuenta es el uso de fármacos según sean de liberación inmediata o prolongada, tanto inicialmente como durante la evolución. Se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada en las tres principales familias de fármacos usadas en el SPI-EWE, (dopaminérgicos, opiáceos y moduladores alfa 2 delta aunque en este último grupo, el fármaco desarrollado, la gabapentina enacarbil, solo está aprobada

y comercializada en EEUU y Japón). Los mecanismos de liberación inmediata y prolongada tienen diferente farmacocinética, inicio, duración del efecto y equivalencia de dosis, incluso en el caso de que un mismo fármaco tenga las dos formulaciones disponibles. En el caso del SPI-EWE, el efecto de los fármacos de liberación prolongada, parece mejorar la tolerancia al tratamiento y disminuye la posibilidad de aparición de complicaciones evolutivas a largo plazo, especialmente en el caso de los agonistas dopaminérgicos [31,32].

Fármacos indicados en el tratamiento del SPI-EWE disponibles en España

Agentes dopaminérgicos. Tanto el precursor de la dopamina, levodopa, como los agonistas dopaminérgicos (AD) sintéticos, han demostrado eficacia a dosis bajas [3,30,32] y con frecuencia utilizados como fármacos de primera elección. La levodopa es eficaz en SPI-EWE a corto plazo, pero debe evitarse en tratamiento crónico por la alta frecuencia con la que induce síntomas de potenciación a medio-largo plazo. Se puede utilizar, a corto plazo u ocasionalmente, en el SPI-EWE intermitente, y únicamente cuando el paciente lo necesita [3,30,32]. Se administra en combinación a Carbidopa o Benserazida para evitar su rápida destrucción por ácidos gástricos. Existe levodopa de liberación inmediata (vida media de 1,5-2 horas), usada con rango terapéutico de 50-200 mg/día en 1-2 dosis administradas ½ hora antes de inicio habitual de síntomas, y levodopa de liberación prolongada (vida media 6-8 horas), usada con rango de 10-200 mg/día en una dosis administrada 2 horas antes del inicio habitual de síntomas. Los agonistas dopaminérgicos ergotamínicos, como pergolida o cabergolina, han dejado de utilizarse por el riesgo de fibrosis de órganos, especialmente de válvulas cardíacas [3,30]. Los agonistas dopaminérgicos no ergotamínicos: rotigotina (1-3

mg/día, parches transcutáneos de liberación prolongada), pramipexol de liberación inmediata (0,09-0,7 mg/día, dosis media eficaz 0,18-0,54 mg) y ropinirol de liberación inmediata (0,25-4mg/día, escalado de dosis lento, dosis media eficaz 2 mg/día), tienen indicación oficial en España para el SPI-EWE. Existen asimismo pramipexol y ropinirol de liberación prolongada, no estudiados en SPI-EWE, pero que en la práctica se usan a veces para el tratamiento del SPI-EWE por parte de especialistas con experiencia (si se usan, se recomienda no sobrepasar nunca el límite superior del rango terapéutico de los mismos fármacos de liberación inmediata). La rotigotina es el AD cuyos estudios demuestran eficacia a más largo plazo (hasta 5 años) [33] y el que se ha asociado a un menor índice de efectos adversos y/o complicaciones evolutivas serios, como son la inducción de síndrome de potenciación o la aparición de trastornos en el control de impulsos. Los compuestos de liberación prolongada tienen un efecto esperado de 24 horas y deben administrase siempre a la misma hora del día de manera reglada y en el proceso de aumento de dosis hay que esperar al menos una semana desde la instauración del nivel de dosis previo. El uso de un AD de liberación prolongada como tratamiento inicial es la opción actualmente de elección cuanto más joven sea el sujeto y se recomienda usar tras tiempo de uso de otros AD de liberación rápida. En cuanto a ropinirol y pramipexol de liberación inmediata, las dosis se administran 1,5-3 horas antes del inicio habitual de síntomas, 1-2 veces/día. El pramipexol tiene una vida media de 10 horas y biodisponibilidad del 90% (la dosis terapéutica es eficaz desde el principio). El ropinirol tiene una vida media de 6 horas, y menos biodisponibilidad, sobre el 50% (eficacia de dosis terapéutica en mínimo de 4 días en general, a veces más).

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados a estos fármacos [3,30,32] son las náuseas y vómitos de origen central, que se pueden prevenir, en parte,

con una titulación lenta, pero si es necesario su tratamiento, añadir domperidona en una o varias dosis al día previamente a las comidas. Otros efectos secundarios frecuentes son hipotensión ortostática, disminución de secreción de prolactina y, en el caso de rotigotina, irritación cutánea. Algunos pacientes aquejan somnolencia, y se ha descrito la posibilidad de que induzcan ataques de sueño, y algunos pueden referir cefaleas, mareos, retención de líquidos, congestión nasal e insomnio. Entre las complicaciones evolutivas del tratamiento dopaminérgico tiene especial importancia el síndrome de síntomas de aumento o potenciación [3,30-32]. Consiste en un agravamiento de la sintomatología, que es más intensa, se extiende a otras zonas anatómicas no afectadas previamente incluso fuera de los miembros inferiores como abdomen, genitales, miembros superiores, rara vez cabeza y pierde la ritmicidad circadiana, estando presente a lo largo de todo el día. Para hablar de potenciación, el paciente debe haber mejorado inicialmente con el tratamiento farmacológico pero, al cabo de un tiempo, los síntomas se acentúan, sobrepasando incluso la intensidad que tenían antes de comenzar el tratamiento. Habrá que descartar cambios en estilo de vida y la presencia de comorbilidad psiquiátrica, fundamentalmente depresión, así como si se han introducido otros fármacos, como antidepresivos o neurolépticos, que pueden agravar el cuadro. En la potenciación, el aumento de dosis del fármaco inductor agrava aún más la sintomatología, mientras que la bajada de dosis induce una mejoría, pero diferida. Se asocia fundamentalmente al uso de fármacos dopaminérgicos, de forma inversamente proporcional a su vida media. Su aparición se relaciona con la dosis del fármaco, la duración del tratamiento y la ferropenia concomitante. En cuanto al manejo farmacológico de la potenciación [3,31,32] se recomienda cambiar a agonista de liberación prolongada si no se estaba usando, reducción o supresión del agonista,

combinando o no con moduladores alfa 2 delta, o intentar cambiara a uno de estos últimos y, si es preciso, fármacos opiáceos (**Fig. 1**).

Otras complicaciones evolutivas del tratamiento dopaminérgico son la tolerancia o pérdida de eficacia del tratamiento y los síntomas de rebote. La tolerancia [32] se produce probablemente por sensibilización de receptores dopaminérgicos. Los síntomas no son más intensos que los previos ni aparecen antes como ocurre en la potenciación, simplemente reaparecen. En este caso el aumento de dosis suele ser efectivo y el descanso temporal del tratamiento dopaminérgico (unos tres meses al menos), suele ser también efectivo. Los síntomas de rebote a primera hora de la mañana [32], en general más intensos que los habituales, se consideran un efecto de final de dosis ligado a compuestos de vida media corta. Se soluciona con cambio a un compuesto de vida media más larga o de liberación prolongada, siendo otra alternativa añadir una segunda dosis del mismo fármaco varias horas después de la primera. Por último, otra complicación evolutiva ligada al tratamiento es la aparición de un trastorno de control de impulsos [34], como hipersexualidad, juego patológico, compras compulsivas, tendencia excesiva a coleccionismo, etc., que puede requerir la retirada del fármaco o bajada de dosis.

Agonistas de la subunidad α2δ de canales presinápticos de calcio. Gabapentina (300-2400 mg/día, vida media 5-7 horas) y pregabalina (25-300 mg/día, vida media 10 horas) han demostrado su eficacia en esta enfermedad [3,30,32]. Es recomendable individualizar dosis y pauta según la hora de aparición de los síntomas e intensidad de los mismos. Los principales efectos secundarios son: somnolencia, mareos, sensación de inestabilidad y ganancia de peso. Su efecto sedante puede resultar

útil para mejorar el insomnio asociado a este trastorno. A largo plazo pueden ocasionar edemas importantes en piernas. No está descrita la aparición de complicaciones evolutivas de los AD. La pregabalina, mejor estudiada y más estable en plasma, se puede considerar tratamiento de primera línea [30,32,35] (a pesar de no tener indicación oficial en España), como medida para evitar el desarrollo de potenciación o la aparición de trastorno de control de impulsos posibles con AD. Se aconseja evitar agonistas alfa 2 delta en sujetos con obesidad y predisposición a la inestabilidad. En caso de arritmias concomitantes, la gabapentina es más adecuada que la pregabalina.

Opioides. Fundamentalmente la combinación de oxicodona/naloxona de liberación prolongada [36] (5/2,5-40/20 mg/día, efectividad total de dosis eficaz en 1-2 días) o el tramadol (50-1500 mg/día en 1-2 dosis, oral, rectal o i.v.), son también eficaces para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Dado el riesgo de aparición de fenómenos de tolerancia y dependencia farmacológica, con la consiguiente tendencia al aumento progresivo de dosis y al abuso, se consideran tratamientos solo para casos rebeldes y, a ser posible, durante periodos de tiempo limitado. La oxicodona/naloxona tiene indicación oficial en España como alternativa. Un efecto secundario frecuente de opiáceos es el estreñimiento, pero la naloxona lo neutraliza en la combinación con oxicodona. También pueden provocar nauseas. Su mayor peligro deriva de la posibilidad de causar depresión respiratoria. Se han descrito varios casos de síntomas de potenciación con el tramadol.

Benzodiacepinas. La evidencia de la utilidad de benzodiacepinas, principalmente el clonazepam, es bastante baja [3]. El clonazepam puede mejorar el

insomnio asociado, pero no hay relevancia de su efecto sobre los síntomas de la enfermedad. Su uso en ciertos casos a 0,5-2 mg/día en una dosis nocturna y como cualquier benzodiacepina se recomienda su uso durante corto plazo.

En la **figura 2** se representa una propuesta de algoritmo general de tratamiento farmacológico para los casos de SPI-EWE de intensidad significativa que lo requieran.

Tratamiento en situaciones especiales

El tratamiento del SPI-EWE en pacientes con insuficiencia renal terminal [3, 37] es similar a la de casos con más componente idiopático, con algunas salvedades: pramipexol es un fármaco de eliminación renal, por lo que habrá que ajustar las dosis; tanto ropinirol como rotigotina son de metabolismo fundamentalmente hepático, por lo que no precisan ajuste de dosis en estos pacientes; la gabapentina se elimina como tal por la orina, su vida media se incrementa notablemente en la insuficiencia renal, y es eliminada por la hemodiálisis. El trasplante renal suele eliminar los síntomas de SPI-EWE.

El abordaje del SPI-EWE asociado a embarazo es más complejo [38]. La mayoría de los casos, aunque no siempre, remiten tras el parto y son con frecuencia leves. En general los síntomas suelen aparecer o son más intensos en el tercer trimestre del embarazo. Ningún fármaco es totalmente seguro y/o bien estudiado en embarazo, todos atraviesan la placenta y deben evitarse en lo posible, especialmente los dos primeros trimestres. En lactancia, si precisa fármacos, lo mejor es suspender lactancia materna. La medida más segura, incluido como prevención, sería suministrar

suplementos de hierro (especialmente si la ferritina es inferior a 75 ng/ml), folatos y medidas no farmacológicas. Si se plantea tratamiento farmacológico a partir del tercer trimestre o en lactancia materna, los dopaminérgicos inhiben la lactancia, y pasan a leche materna, el más seguro sería la levodopa; los moduladores alfa 2 delta pasan a leche materna en cantidades poco significativas, especialmente gabapentina, que se ha usado además en embarazadas con epilepsia con poco riesgo aparente para el feto. No parece que clonazepam incremente el riesgo de malformaciones congénitas, pero su uso al final del embarazo puede causar sedación y síndrome de abstinencia en el recién nacido, tienen poco riesgo para el niño en la lactancia; en embarazo y lactancia podría ocurrir lo mismo con los opioides de baja potencia, dado que los más potentes hay que evitarlos siempre.

REFERENCIAS

1. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the “L-DOPA test” for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord. 2006;21:1333-9.
2. Wening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). Sleep Med. 2009;10(9):976-81
3. Sharon D. Nonpharmacologic Management of Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease): Myths or Science. Sleep Med Clin. 2015;10(3):263-78, xiii
4. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group**.** Sleep Med. 2013;14(7):675-84.
5. Mackie S, Winkelman JW. Long-Term Treatment of Restless Legs Syndrome (RLS): An Approach to Management of Worsening Symptoms, Loss of Efficacy, and Augmentation. CNS Drugs. 2015;29(5):351-7.
6. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W, Ondo W, Winkelmann J, Allen RP. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS foundation. Sleep Med. 2016;21:1–11.
7. Dohin E, Högl B, Ferini-Strambi L, Schollmayer E, Fichtner A, Bauer L, García-Borreguero D. Safety and efficacy of rotigotine transdermal patch in

patients with restless legs syndrome: a post-hoc analysis of patients taking 1 - 3 mg/24 h for up to 5 years. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(1):15-25.

8. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. Sleep. 2010;33(1):81-7.
9. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. Hening WA. Restless legs syndrome: the most common and least diagnosed sleep disorder. Sleep Med. 2004;5(5):429-30.
10. Picchietti DL, Van Den Eeden SK, Inoue Y, Berger K. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). Sleep Med. 2017;31:3-9.
11. Poza JJ, Sansa G, Pujol M, Puertas FJ, Iranzo A, Garcia-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 la Sociedad Española de Sueño. 2013. Editorial Luzán. Madrid.
12. Stevens MS. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease Morbidity: Burden, Quality of Life, Cardiovascular Aspects, and Sleep. Sleep Med Clin. 2015;10(3):369-73, xv-xvi
13. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. Sleep Med. 2017;31:10-17.
14. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom

disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014;15(8):860-73.

15. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. Sleep Med Clin. 2015;10(3):207–14.
16. Guo S, Huang J, Jiang H, Han C, Li J, Xu X, Zhang G, Lin Z, Xiong N, Wang T. Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management. Front Aging Neurosci. 2017;9:171.
17. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology. 2016 5;86(14):1336-43.
18. Moore H 4th, Winkelmann J, Lin L, Finn L, Peppard P, Mignot E. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD. Sleep. 2014; 37(9):1535–42.
19. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, Garcia-Borreguero D, Kotagal S, Manconi M, Ondo W, Ulfberg J, Winkelman JW; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report.. Sleep Med. 2018;41:27-44.
20. Garcia Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y. Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. Sleep Med. 2002;3 Suppl:S17-21.

21. Rizzo G, Li X, Galantucci S, Filippi M, Cho YW. Brain imaging and networks in restless legs syndrome.. Sleep Med. 2017;31:39-48.
22. Sun YM, Hoang T, Neubauer JA, Walters AS. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011;304(1-2):93-101.
23. Allen RP, Barker PB, Horská A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. Neurology. 2013;80(22):2028-34.
24. Ferré S, Quiroz C, Guitart X, Rea W, Seyedian A, Moreno E, Casadó-Anguera V, Díaz-Ríos M, Casadó V, Clemens S, Allen RP, Earley CJ, García-Borreguero D. Pivotal Role of Adenosine Neurotransmission in Restless Legs Syndrome. Front Neurosci. 2018;11:722.
25. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. Sleep Med. 2002;3 Suppl:S3-7.
26. Chokroverty S. Differential Diagnoses of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Mimics and Comorbidities. Sleep Med Clin 2015;10(3):249-62, xii
27. Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, et al. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. Neurology. 2010;75(23):2117-20.
28. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, Messer T. Restless legs síndrome as side effect of second generation antidepressants. J Psychiatr Res. 2008;43(1):70-5.

29. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. J Clin Sleep Med. 2010;6(1):79-83.
30. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 2000;23:597–602.
31. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. J Neurol Sci 2012;320:26–31.
32. Allen RP, Dean T, Earley CJ. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome.

Sleep Med. 2005;6(5):429-34.
33. Wali S, Alsafadi S, Abaalkhail B, Ramadan I, Abulhamail B, Kousa M, Alshamrani R, Faruqui H, Faruqui A, Alama M, Hamed M. The Association Between Vitamin D Level and Restless Legs Syndrome: A Population-Based Case-Control Study. J Clin Sleep Med. 2018;14(4):557-564
34. Allen RP. Improving RLS diagnosis and severity assessment: polysomnography, actigraphy and RLS-sleep log. Sleep Med. 2007;8 Suppl 2:S13-8.
35. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. Eur J Neurol 2017; 24:1446-1456.
36. Oertel WH, Hallström Y, Saletu-Zyhlarz GM, Hopp M, Bosse, Trenkwalder C, For the RELOXYN Study Group. Sleep and Quality of Life Under Prolonged Release Oxycodone/Naloxone for Severe Restless Legs Syndrome: An Analysis

of Secondary Efficacy Variables of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Extension. CNS Drugs. 2016;30:749–760.

37. Sahli ZT, Jo J, Mousa SA, Tarazi FI. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients. CNS Spectr. 2017;22(1):14-21.
38. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, Silver RM, Trenkwalder C, Walters AS; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. Sleep Med Rev. 2015;22: 64–77.

TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos esenciales y especificaciones de curso y significado clínico

Criterios esenciales (se deben cumplir todos)

1.Necesidad imperiosa de mover las piernas (en ocasiones implicados adicionalmente los brazos u otras partes del cuerpo), generalmente pero no siempre causada o acompañada por sensaciones desagradables y molestas en las mismas. En niños, la descripción de los síntomas debe ser con su propio lenguaje

2. Comienzo o empeoramiento de la necesidad de moverse y sensaciones desagradables en periodos de inactividad o reposo(tumbado o sentado)

3. Alivio parcial o total con el movimiento (caminar, estirar o mover las extremidades), al menos mientras dura el mismo

4. Empeoramiento o comienzo por la tarde avanzada o por la noche

5. Todo lo anterior no se justifica totalmente por otro proceso médico o comportamental

Especificaciones para el curso clínico del SPI-EWE : no aplicable en niños y algunos casos provocados (embarazo, por fármacos...)

SPI-EWE intermitente: existen síntomas cuando no se ha tratado con una frecuencia promedio inferior 2 semanas en el último año, y al menos han ocurrido 5 episodios a lo largo de la vida

SPI –EWE crónico-persistente: proceso no tratado que presenta síntomas dos días de la semana o más de promedio durante el último año

Especificación para el significado clínico del SPI-EWE :

Los síntomas de SPI-EWE provocan alteración significativa social, laboral, educacional o en otras importantes áreas de funcionamiento, debido a su impacto en el sueño, energía/vitalidad, actividades diarias , comportamiento, cognición y humor.

FIGURAS

Figura 1. Manejo del síndrome de aumento o potenciación

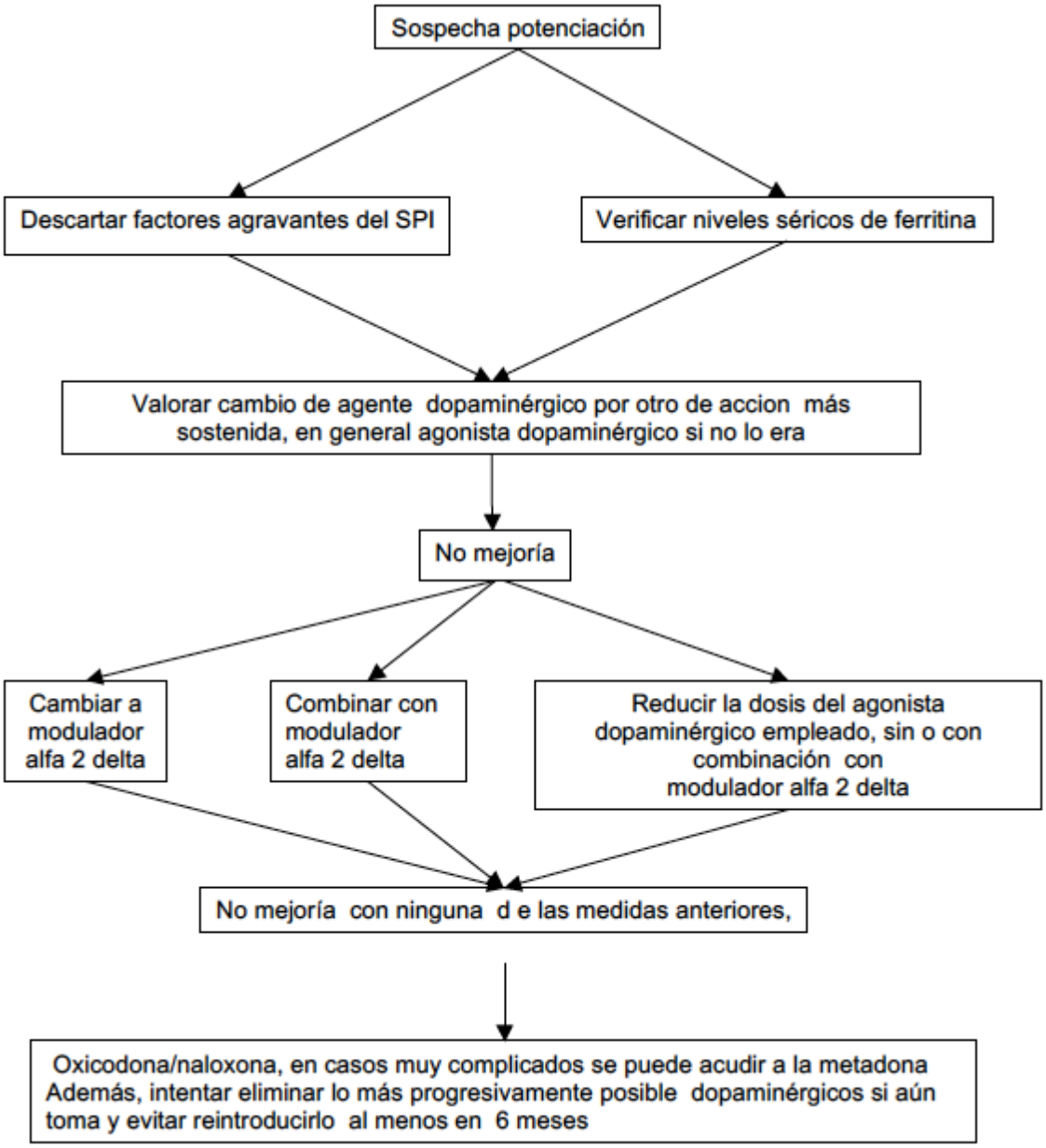
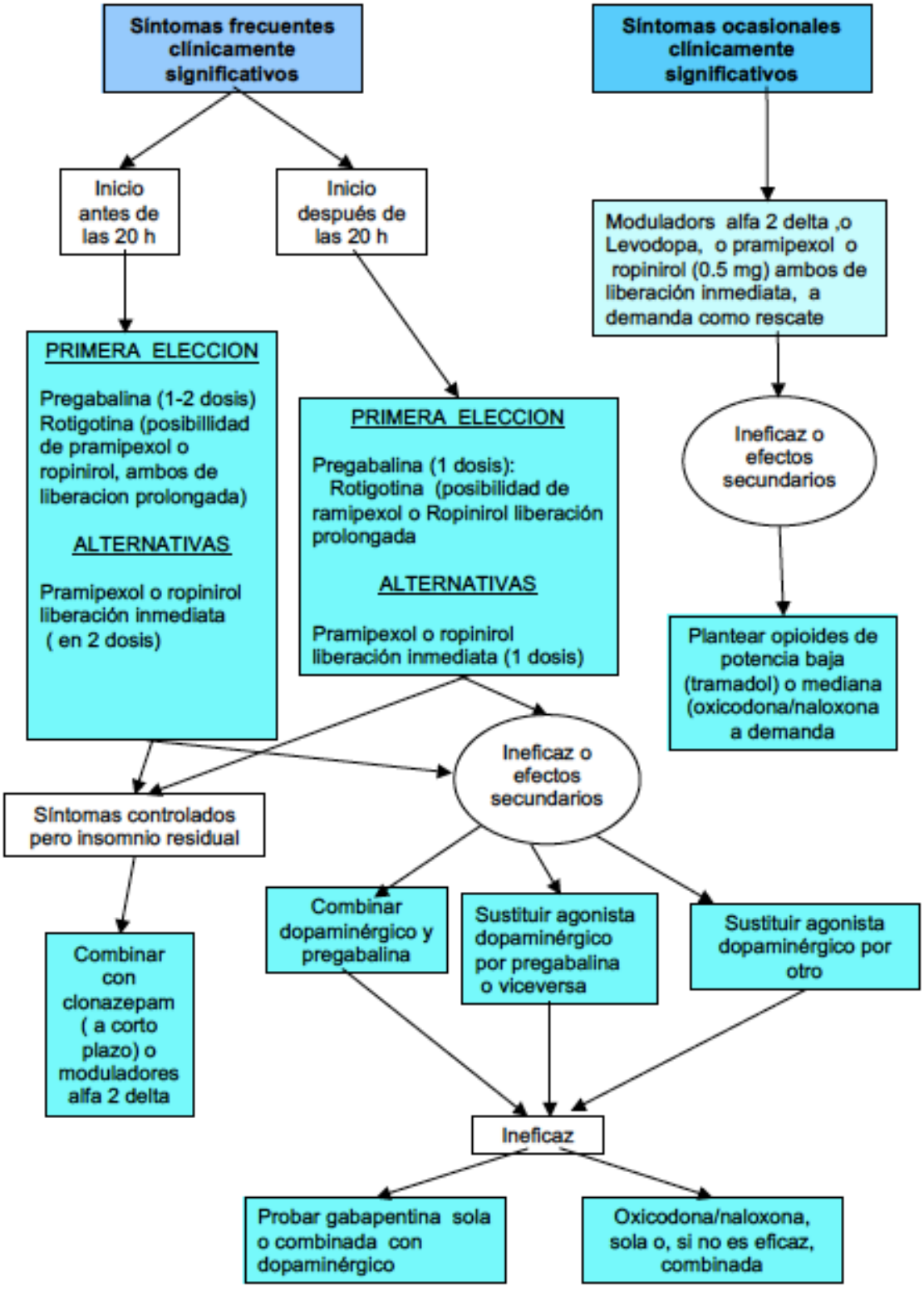


Figura 2. Algoritmo de tratamiento farmacológico



7. MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS EXTREMIDADES EN EL ADULTO

Cristian Sánchez Barros

Diego García-Borreguero

INTRODUCCIÓN

Los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS, del inglés *periodic limb movements during sleep*) son movimientos estereotipados repetitivos que se presentan habitualmente y periódicamente en las extremidades inferiores durante el sueño. También pueden detectarse durante la vigilia en reposo, antes del inicio del sueño o en episodios de vigilia nocturna y se les domina movimientos periódicos de las extremidades durante la vigilia (PLMW, del inglés *periodic limb movements during wakefulness*).

Su primera descripción fue realizada por Symonds en el año 1953 [1] y lo denominó como “mioclono nocturno”. Posteriormente, Lugaresi y colaboradores en el año 1965 [2], describen su frecuente asociación con el síndrome de piernas inquietas (SPI) y sus características en la polisomnografía nocturna. Posteriormente, Coleman en 1945 [3] introdujo los primeros criterios para estudiar e interpretar los PLMS. Más recientemente (2006), la *World Association of Sleep Medicine* (WASM) y el *International Restless Legs Study Group* (IRLSSG) publicaron unos criterios específicos de los requerimientos técnicos y para clasificar los PLMS y PLMW [4]. Después, la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) publicó la segunda edición del manual de estadificación y análisis de los eventos durante el sueño [5].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los PLMS se caracterizan por ser un fenómeno motor que consiste en movimientos de extensión del dedo gordo del pie, dorsiflexión del tobillo, que en ocasiones se acompaña de flexión parcial de la rodilla y cadera, o también en forma de sacudidas de las piernas. Cada movimiento periódico refleja la respuesta refleja plantar

flexora o signo de Babinski. En algunos casos puede haber movimientos de las extremidades superiores [6,7].

Los PLMS aparecen durante todas las fases de sueño, pero principalmente en la fase de sueño no REM (fase 1 y 2) y pueden tener una duración desde minutos a horas. Habitualmente, suelen ser más frecuentes durante la primera mitad de la noche (**Fig. 1**). Cuando los PLMS son muy intensos pueden llegar a causar despertares y si estos son demasiados frecuentes, suelen ocasionar un sueño fragmentado y no reparador [7]. Existe una gran variabilidad inter-nocturna para un mismo sujeto. En un gran porcentaje de pacientes pueden ser asintomáticos, debido a que el sujeto por lo general no es consciente de los movimientos y solo pueden ser evidenciados por la pareja o en estudios polisomnográficos [8]. Los PLMS se pueden asociar a un microdespertar o *arousal*, que podemos visualizar en el registro del electroencefalograma (EEG) como actividad de frecuencias rápidas, además una activación simpática (sistema nervioso autónomo) manifestado con incremento de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, que además tiene la tendencia a preceder al propio movimiento. Cuando ocurren este tipo movimientos periódicos se hacen llamar "movimientos periódicos con *arousal*". Este fenómeno se ha descrito en adultos sanos y en pacientes con SPI. En un trabajo reciente analizaron la distribución de los cambios en la actividad del EEG, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial que preceden o siguen a los PLMS. Los investigadores concluyeron que los PLMS son seguidos por eventos que provocan una activación cortical con incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca (activación autonómica). Por esta razón, si hay un incremento en la frecuencia de los PLMS, estos podrían ser un factor de riesgo importante para arritmias cardiacas e hipertensión durante la noche, lo que también a su vez causaría un sueño no restaurador [9].

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de los PLMS no es del todo conocida. Hay mucha controversia acerca de que estructuras neuronales se encuentran involucradas en los mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, se cree que hay mecanismos a nivel espinal y supraespinal comprometidos en la aparición y la expresión de los PLMS [10]. Asimismo, se ha postulado que los PLMS se originan debido a fenómenos de desinhibición suprasegmentaria que modulan una excitabilidad incrementada a nivel espinal [8]. Hay estudios que sugieren una disfunción de la dopamina probablemente en el sistema diencefaloespinal, aunque no se conoce con exactitud como el descenso de dopamina provoca un incremento en la excitabilidad de la médula espinal [7]. Algunos trabajos han demostrado que el SPI y los PLMS se relacionan con bajos depósitos de hierro, lo que a su vez se ve reflejado en un decremento en los niveles de ferritina [22]. Así, en otro estudio se encontró una variante genética implicada en los PLMS que a su vez está relacionada con el metabolismo y trasporte del hierro provocando una alteración en las cifras de ferritina y en los depósitos de hierro [23]. Por lo tanto, todo esto podría indicar que ocurre una disfunción del transporte del hierro al sistema nervioso central provocada por los factores genéticos que hacen que disminuya este transporte. Además, el déficit de hierro a nivel neuronal ocasionaría una disfunción dopaminérgica hipotalámica con la consecuente hiperexcitabilidad motora medular, disfunción de las vías sensitivas medulares y la aparición de la actividad motora periódica. Los conocimientos a día de hoy se centran en que la periodicidad de los PLMS podría estar relacionada con el patrón alternante cíclico (CAP, del inglés *cyclic alternating pattern*), o con *central patterns generators* que ejercerían su función como un marcapasos endógeno en distintas estructuras subcorticales implicadas en el control motor y otras funciones biológicas periódicas como la frecuencia cardiaca, la tensión

arterial y la respiración [6,7,10]. En este fenómeno oscilatorio, los PLMS asocian incrementos en el CAP y en el porcentaje de alertamientos relacionados con los subtipos de CAP (denominados A1 y A2). Esta asociación se ha demostrado a través de estudios previos en los que se analizaron los cambios en la actividad espectral del EEG y en la frecuencia cardíaca que acompañan a los PLMS. En efecto, se encontró un aumento en la actividad delta y de la frecuencia cardiaca previo al incremento de la actividad rápida en el EEG y en el inicio de los PLMS. A pesar de que la fisiopatología de los PLMS sigue siendo un tema abierto, hay evidencia que sugiere que no es un simple fenómeno motor, debido a los mecanismos corticales y subcorticales implicados en este trastorno [10]. Investigaciones realizadas mediante resonancia magnética funcional en pacientes con SPI, mostraron que los PLMW se asocian con una activación del puente y del núcleo rojo [7].

Por otra parte, algunos estudios recientes postulan una participación del sistema nervioso autónomo (activación simpática) en la fisiopatología de los PLMS y además su relación con el aumento del riesgo cardiovascular [6,7,9-11] (**Fig. 2**). Así, se ha observado que los PLMS y los PLMW asocian incrementos en la cifras de tensión arterial diastólica (TAD), sistólica (TAS) y además cambios en la frecuencia cardiaca. En pacientes con SPI, los PLMS provocan alertamientos (arousals) con elevaciones de 10 mm Hg en las cifras de TAD, 20 mm Hg en las cifras de TAS y un aumento entre 7 a 10 latidos por minuto en la frecuencia cardiaca [11]. Por otro lado, algunos autores sugieren una hipótesis fisiopatológica que involucra la vía inflamatoria e intenta explicar el efecto de los PLMS sobre el sistema cardiovascular (**Fig. 2**). A partir de esto, en un estudio se detectó que pacientes con SPI y un índice de movimientos periódicos de las extremidades mayor de 45 eventos por hora presentaban niveles altos de proteína

C reactiva, que es un marcador inflamatorio y un factor de riesgo cardiovascular. Asimismo, en otro trabajo se ha demostrado que pacientes con índices de movimientos periódicos de las extremidades mayor o igual a 15 presentaban un incremento en los niveles de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2) y al mismo tiempo de proteína C reactiva. Ambas proteínas son consideradas marcadores inflamatorios tanto para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Los datos encontrados en estos estudios demuestran que los PLMS pueden ser un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. Sin embargo, resulta necesaria más investigación con el fin de esclarecer la relación de los PLMS con la respuesta inflamatoria y la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular [10].

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los PLMS con frecuencia se presentan en individuos asintomáticos especialmente después de los 40 años de edad, con una prevalencia aproximada del 5% al 8% y carecen de valor patológico por lo que se consideran fisiológicos. Es raro encontrarlos en sujetos sanos menores de 30 años [7, 10] y suelen aumentar con la edad [6].

La prevalencia estimada de los PLMS se sitúa alrededor del 4% al 11%. En trabajos más antiguos reportaron cifras de prevalencia de PLMS del 5% al 11% pero en muestras poco representativas. En cambio, en un estudio poblacional se evaluó la presencia de PLMS y quejas de sueño en 18980 sujetos con un rango de edad entre los 15 y 100 años y se estimó una prevalencia del 3,9% [12].

En un estudio epidemiológico reciente realizado en la población general de Suiza en una muestra de sujetos con edades comprendidas entre los 35 y 75 años, se estimó una prevalencia del índice de PLMS mayor de 15 del 28,6% [13].

Los PLMS en raras ocasiones se presentan en la infancia, salvo si se observan otros trastornos médicos como por ej., el síndrome de apnea-hipopnea del sueño o trastornos neuropsiquiátricos, en donde se ha encontrado un incremento en el índice de PLMS. La prevalencia de los PLMS suele aumentar con la edad y se observa con frecuencia en pacientes ancianos que no presentan ninguna queja de sueño. Asimismo, se han observado cifras del 29% en sujetos mayores de 55 años y del 44% con edades que superan los 65 años [12].

Los PLMS se presentan en más del 80% de los pacientes con SPI, siendo una de las anormalidades características de la semiología motora de este trastorno y pueden estar presentes en otras enfermedades. Así, los PLMW pueden llegar aparecer en el 33-87% de los pacientes con SPI cuando se encuentran en reposo. En efecto, siguen siendo un criterio de apoyo diagnostico en el SPI [6]. Entre las distintas enfermedades que podrían asociarse en pacientes con SPI y PLMS se encuentran la enfermedad renal, la obesidad y la deficiencia de hierro pudiendo incrementar de forma directa o indirecta el riesgo cardiovascular. Los PLMS también se han asociado en la literatura científica con trastornos neurológicos como la narcolepsia, la migraña o la enfermedad de Parkinson, entre otros. Así, por ejemplo, en un estudio con pacientes con narcolepsia y cataplejia se observó una mayor presencia de PLMS y PLMW en comparación con individuos sanos. Otras investigaciones también han observado la aparición de PLMS en pacientes con enfermedad de Parkinson, mientras que otros autores demuestran lo contrario [10]. Este conocimiento se basa en estudios epidemiológicos pero se requieren más estudios de investigación.

Es importante tener en cuenta que los medicamentos antidepresivos pueden provocar o agravar los PLMS. En un estudio que incluía pacientes que tomaban antidepresivos frente a controles se observó un aumento en el riesgo de tener un índice de PLMS superior a 20 en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la venlafaxina (inhibe además la recaptación de noradrenalina), que en los controles sanos. De la misma manera, otro estudio encontró que la mirtazapina era capaz de provocar PLMS en individuos sanos [6].

Por otro lado, los trastornos motores que debemos diferenciar de los PLMS, incluyen: las parasomnias del despertar (parasomnias NREM), las epilepsias nocturnas, el trastorno de los movimientos rítmicos durante el sueño como el *body rocking*, el bruxismo, mioclonías hípnicas, somniloquia o mioclono propioespinal, entre otras [6].

Por otra parte, otros trabajos demostraron un incremento en la frecuencia de PLMS y en el riesgo de fibrilación auricular en pacientes ancianos con sospecha clínica de SPI. Al mismo tiempo, se observó que el tratamiento dopaminérgico utilizado para reducir los movimientos de piernas en estos pacientes, disminuyó el riesgo de fibrilación auricular [14]. Asimismo, en otro estudio se concluyó de forma similar que los PLMS incrementan el riesgo de fibrilación auricular solo en el grupo de pacientes ancianos, sin embargo, en este mismo trabajo no se encontró una asociación estadística significativa en el resto pacientes estudiados por otros grupos etarios [15].

En estudios epidemiológicos recientes se ha encontrado que los PLMS pueden llegar a predecir el riesgo de mortalidad en aquellos sujetos que presentan otras enfermedades asociadas, como la enfermedad renal crónica avanzada y la insuficiencia cardiaca congestiva. En uno de estos estudios se demostró un incremento en el riesgo de

mortalidad cardiovascular a los 24 meses en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y PLMS, en comparación con individuos con la misma afectación renal pero sin la presencia de PLMS [16]. En otro trabajo se demostró que pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y PLMS tenían una mayor tasa de mortalidad que los sujetos sin PLMS [16].

Al mismo tiempo, hay datos que sugieren que podría haber una relación entre los PLMS y el riesgo de enfermedad cerebrovascular por cambios hemodinámicos cerebrales importantes que se corresponden con un patrón de activación (hiperoxigenación) seguido de otro de desactivación (hipoxigenación) [16].

Como ya se ha mencionado, los PLMS pueden ser un factor de riesgo para enfermedades con riesgo cardiovascular o cerebrovascular. No obstante, se necesitan más investigaciones para determinar hasta qué punto tienen una relación directa con el riesgo cardiovascular o cerebrovascular, presentan una mayor repercusión clínica estando asociados al SPI o no y que implicaciones tiene su tratamiento a largo plazo sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

GENÉTICA

En estudios poblacionales, y través de técnicas de barrido genómico, se han identificado polimorfismos en cinco genes que podrían tener una importante asociación con los PLMS. Entre los cinco genes implicados se encuentran: BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1 y PTPRD. En uno de estos estudios se encontró que estas variantes suponen un mayor riesgo de sufrir el SPI y además presentan una relación con el incremento de PLMS [17]. Una asociación se observó en una muestra poblacional estudiada en Islandia con la variante BTBD9 en la región del

cromosoma 6p21.2 y la presencia de SPI y PLMS [23]. Asimismo, en otro trabajo se observó una relación entre los PLMS y algunos de los polimorfismos de estos genes (BTBD9, MEIS1 y MAP2K5/SKOR1) en una muestra de hombres de más de 65 años [16].

Así pues, nos encontramos que varios estudios muestran una asociación entre los PLMS y distintas muestras poblacionales a través de cinco genes diferentes, esto puede llegar a sugerir una base genética implicada.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de los PLMS resulta necesaria la realización de un estudio neurofisiológico como es la polisomnografía (PSG) nocturna, que permite la detección y cuantificación de los mismos. Esta prueba consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y de sueño espontáneo, que de forma habitual va acompañada con un registro de vídeo de una noche de sueño (por lo general se realiza entre 22:00 horas y las 8:00 horas). Los parámetros neurofisiológicos y cardiorrespiratorios que se registran son: electroencefalograma, electroculograma, electromiograma de mentón y de piernas, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, flujo aéreo buconasal, pulsioximetría y electrocardiograma [6].

Los PLMS se registran con electrodos de superficie que deben colocarse separados a una distancia de 2-3 centímetros en ambos músculos tibiales anteriores. El registro debe ser bilateral, debido a que pueden presentarse en una sola pierna o alternar en ambas. Se utilizan otros músculos cuando se tiene un propósito investigativo o desde el punto de vista clínico hay otros trastornos asociados (inquietud en miembros superiores, trastorno de conducta del sueño REM, bruxismo, etc.).

Alternativamente, los PLMS pueden ser diagnosticados mediante actigrafía. Esta metodología es particularmente útil dada su simplicidad. Dado que el índice de PLMS registra una gran variabilidad a lo largo de los días, esta metodología ofrece la ventaja de poder evaluar periodos de tiempo de varias semanas [21].

El IRLSSG y el *European International Restless Study Group* (EURLSSG) han realizado una actualización reciente de los criterios estándar propuestos por la WASM (2016) para registro y cuantificación de los movimientos de piernas [18]. A continuación se especifican de forma general los principales criterios de cómo identificar y cuantificar los PLMS (**Tabla 1**):

- **Identificación de movimientos de piernas (LM, del inglés *leg movements*):**
  - **Definición de LM**:
    - **Inicio**: La actividad del EMG presenta un incremento ≥ 8 μV a partir de la línea de base.
    - **Final:** La actividad del EMG finaliza con un decremento < 2μV a partir de la línea de base, y además permanece con ese valor durante un tiempo de 0,5 segundos.
    - **Duración:** Tiempo entre el inicio y el final del movimiento deber ser ≥ 0,5 segundos.
- **Definición y cuantificación de movimientos periódicos de las extremidades (PLM del inglés, *periodic limb movements*):**
  - **Candidato a movimientos de extremidades (CML, del inglés *candidate leg movements*):** Son aquellos movimientos de extremidades que se evalúan

si cumplen los criterios para ser PLM. Se consideran CML, los LM (que cumplen los criterios de definición anteriormente descritos) que se presentan en una extremidad y tienen una duración de 0,5 a 10 segundos, o cuando ocurren en ambas extremidades con una duración de 0,5 a 15 segundos. Esta definición aplica también para los PLMW [10,18].

- **Combinación de un CML en una sola extremidad para ser considerado como CML bilateral (evaluación combinada de extremidades):** Un LM y un CLM se solapan cuando un movimiento empieza antes que finalice el otro, o si el final de un movimiento está separado por el inicio del siguiente movimiento por un intervalo menor de 0,5 segundos. Cabe resaltar, que la AASM [16] difiere de esta definición y considera que el inicio del primer movimiento está separado del comienzo del siguiente por un tiempo no mayor a 5 segundos.

  No todos LM bilaterales podrían ser considerados CLM bilaterales, salvo las siguientes condiciones:

  - ✓ Un CLM bilateral contenga como máximo 4 CLM en una sola extremidad.
  - ✓ Tenga una duración máxima de 15 segundos.
  - ✓ No contenga LM en una sola extremidad de más de 10 segundos.

- **Intervalo de separación (IMI del inglés, *intermovement interval*):** El IMI se mide desde inicio de movimiento a inicio del siguiente movimiento. En una última actualización se consideró que el IMI para dos CML consecutivos debe estar comprendido entre 10 y 90 segundos [18]. Hasta hace poco se

consideraba que este periodo tuviese una duración entre 5 y 90 segundos [16].

- **Número de eventos por secuencia de PLM:** Deben presentarse en secuencias de 4 o más CLM con un IMI ≥ 10 segundos y ≤ 90 segundos. Además, que ningún CLM esté precedido por un intervalo de menos de 10 segundos e interrumpa la secuencia de PLM. Este criterio también aplica para los PLMW [10].

- **Final de secuencia de PLM:** Finaliza la secuencia de PLM cuando IMI <10 segundos y > 90 segundos.

➢ **Asociación de PLMS con otros eventos:**

- **Microdespertares (*arousals*):** La asociación entre PLMS y microdespertares se presenta cuando hay menos de 0,5 segundos entre ellos, independientemente cual fuese primero.

- **Eventos respiratorios:** Los CLM asociados a eventos respiratorios no tienen hasta el momento unas reglas de consenso general para definirlos, por esta razón, hay limitaciones y controversias en el tema. Por lo tanto, se recomienda cuantificar todos los PLM sin tener en cuenta sus posibles asociaciones con eventos, incluidos los respiratorios. Posteriormente, al excluir todos los CLM asociados a eventos respiratorios, se debe realizar la cuantificación en su totalidad de los PLM y CLM. Se debe tener precaución a la hora de cuantificar y excluir los CLM asociados a eventos respiratorios en pacientes con trastornos respiratorios obstructivos relacionados con el sueño (por ej. síndrome de apnea-hipopnea del sueño), por lo que se ha

propuesto utilizar cualquiera de las dos siguientes pautas provisionales para definirlos:

- ✓ Se consideran CLM asociados a eventos respiratorios, cualquier CLM que ocurra 2 segundos antes o 10,25 segundos después del final de un evento respiratorio.
- ✓ O también cualquier LM que ocurra 0,5 segundos antes o después del final de un evento respiratorio.

Por otro lado, para la detección y cuantificación de los PLM en población pediátrica se utilizan los mismos criterios empleados para los adultos, debido a los escasos datos disponibles en este grupo etario [18].

Es fundamental para la cuantificación de los PLMS utilizar el índice de PLM, que consiste en el número de PLM por hora de sueño. Como se pueden presentar en personas que no tienen síntomas, más que todo en personas ancianas, no es fácil establecer que índice se considera como normal. En las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño (2013) especifican que en algunos trabajos consideraron como límite de la normalidad un valor de 11, aunque todavía es tema de discusión.

Un índice incrementado no es indicativo de anormalidad, ya que depende de diversos factores en cada paciente. Hay cifras que describen que hasta un 44% de individuos asintomáticos y mayores de 65 años de edad presentan un índice de PLM mayor de 10. En este grupo etario de pacientes el valor límite de la normalidad del índice de PLMS se sitúa en 22. Por otra parte, un índice de PLM incrementado nos

puede orientar hace el diagnostico de SPI. Un índice igual o mayor de 11 tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 80% para el diagnóstico de SPI [6].

TRASTORNO DE MOVIMIENTOS PERIODICOS DE LAS EXTREMIDADES

Hay que diferenciar los PLMS del trastorno de movimientos periódicos de las extremidades (PLMD, del inglés *periodic limb movements disorder*), que se caracteriza por tener un índice de PLMS anormal y además el paciente presenta síntomas de un sueño alterado o sensación de fatiga diurna que no se expliquen por otra causa. Este trastorno no puede ser diagnosticado en el contexto de un SPI, narcolepsia, síndrome de apnea-hipopnea del sueño no tratado y trastorno de conducta del sueño REM debido a que los PLMS son un hallazgo común en estas condiciones.

La última versión de la *International Classification of Sleep Disorders third edition* (ICSD-3) considera como patológico un índice de PLMS mayor de 5 en niños y de 15 en adultos. Los criterios diagnósticos según la ICSD-3 del PLMD son los siguientes [19] y todos se deben cumplir:

A. La presencia de PLMS a través de la PSG de acuerdo a la última versión del manual de estadificación y análisis de eventos durante el sueño de la *American Academy of Sleep Medicine* (hay que tener en cuenta las connotaciones y variaciones que ha tenido este criterio de acuerdo a lo que se ha expuesto en esta guía).

B. El índice de PLM mayor de 5 en niños y de 15 en adultos (nuevos datos sugieren un solapamiento parcial del índice de PLMS entre sujetos

sintomáticos y asintomáticos, enfatizando la importancia de la valoración clínica sobre una cifra absoluta de normalidad).

C. Los PLMS provocan una alteración clínica del sueño o en las actividades de tipo mental, físico, ocupacional, social, educativa, conductual u otras áreas importantes.

D. Los PLMS y los síntomas no son causados por otro trastorno del sueño, trastorno médico o neurológico, trastorno mental (por ejemplo, PLMS que ocurren con apneas o hipopneas podrían no ser cuantificados en el cómputo). En este aparatado cabe resaltar un estudio reciente realizado por Gaig et al. (2017) en el que encuentran una forma de PLMD caracterizado por PLMS de gran intensidad que comprometen las extremidades superiores e inferiores, comportándose como una parasomnia e incluso llegando a simular un trastorno de conducta del sueño REM [24].

TRATAMIENTO

El poco conocimiento que se tiene del efecto de algunos medicamentos sobre los PLMS es a partir de estudios realizados en pacientes con SPI. Recientemente, la *American Academy of Sleep Medicine* publicó unas guías de tratamiento para el SPI y el PLMD y consideran que no hay evidencia suficiente para recomendar tratamiento farmacológico en pacientes que presenten un PLMD [10]. No hay muchas investigaciones sobre la eficacia del tratamiento dopaminérgico en el PLMD [20]. Los agonistas dopaminérgicos podrían tener un efecto beneficioso reduciendo el índice de PLMS, pero su utilización de manera generalizada sigue siendo controvertida,

especialmente por la posibilidad de precipitar un cuadro de piernas inquietas [10]. Otros trabajos realizados con gabapentina y pregabalina observaron una disminución en el índice de PLM en pacientes con SPI [20].

Sin embargo, ante un PLMD que altere la calidad de vida del paciente ya sea por insomnio, excesiva somnolencia diurna, conductoras anormales durante el sueño, (previamente descartado que estos síntomas no son causados por otros trastornos del sueño) podría ser beneficioso realizar tratamiento de los PLMS con la finalidad de mejorar esta sintomatología, la calidad de vida del paciente e incluso el riesgo cardiovascular. Por otro lado, al realizar el diagnóstico de PLMD, se debe hacer con cautela, porque no siempre la presencia de PLMS se relaciona con insomnio o somnolencia diurna excesiva, por lo que en estos casos el tratamiento no tendría ningún tipo de beneficio y no está recomendado en la actualidad [25].

En un ensayo clínico doble ciego no aleatorizado se valoró los efectos de 1 mg de clonazepam sobre el PLMD idiopático frente a placebo [6,20]. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la eficiencia y calidad de sueño, en los PLM durante el tiempo permanecido en cama, en la fase REM y al momento de despertar, aunque no se observó una reducción en el índice de PLM. Finalmente, los autores del estudio concluyeron que el tratamiento con clonazepam consiguió una mejoría del insomnio pero no en los movimientos de piernas. No obstante, su utilización de manera crónica es desaconsejada dado el riesgo de tolerancia.

En un ensayo clínico en 9 pacientes durante 6 semanas con 3 mg de melatonina tomada 30 minutos antes de irse a la cama consiguió mejorar significativamente los parámetros de movimientos en el PLMD (numero de PLMS, índice de PLMS, numero de PLMS asociados a microdespertar, índice PLMS asociados a microdespertar).

Además, el tratamiento con melatonina logró una reducción en el índice de PLMS y en la cantidad de minutos con movimientos durante el tiempo permanecido en cama, que fueron medidos a través de actigrafía [27].

En otro ensayo no randomizado, de 6 meses de duración que incluyó a 6 pacientes, demostró que la administración de 125 a 600 mg de valproato, mejoró de forma mantenida síntomas subjetivos (estado de alerta durante el día) y la calidad de sueño, con aumento en la eficiencia de sueño, incremento del sueño N3 y un decremento del sueño superficial (N1 y N2). Sin embargo, no se presentaron cambios en la fase de sueño REM, en el número de PLM por hora de sueño y en el porcentaje de microdespertares asociados a PLM [26].

Un estudio realizado en 31 pacientes con PLMS tratados con selegilina que fueron analizados mediante PSG antes y posterior al tratamiento, encontró un descenso significativo en el número de PLMS por hora de sueño [20].

En otro trabajo se valoró el efecto de la rotigotina sobre los distintos parámetros de sueño en la PSG. El uso de rotigotina logró una reducción significativa frente a placebo en el índice de PLM de tiempo en cama y de microdespertares asociados a PLM. Al final del estudio, un 39% de pacientes que fueron tratados con rotigotina presentaron un índice de PLM inferior a 5, algo no observado en ninguno de los pacientes que tomaron placebo. No obstante, otras variables de la PSG como la eficiencia de sueño o la latencia de sueño no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos [6].

Es preciso señalar, si el tratamiento de los PLMS podría tener una repercusión importante en el riesgo cardiovascular. Así, en un estudio se evaluó que el tratamiento con pramipexol redujo la cantidad de PLMS y las amplitudes de los PLMS relacionados

con hiperactividad simpática sin tener efecto alguno sobre el control autonómico [10]. Sumado a esto, en un ensayo clínico reciente doble ciego randomizado realizado en pacientes con SPI moderado a intenso, la rotigotina a dosis de 1-3 mg cada 24 horas ha mostrado una eficacia estadísticamente significativa frente a placebo, con reducciones en los PLMS asociados a cifras elevadas de tensión arterial [11].

Se necesita más investigación con el fin de esclarecer si el tratamiento de los PLMS con medicamentos dopaminérgicos puede tener un efecto importante desde el punto de vista en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1953;16:166-171.

2. Lugaresi E, Coccagna G, Tassinari CA, Ambrosetto C. Rilievi poligrafici sui fenomeni motori nella síndrome delle gambe senza riposo. Riv Neurol. 1965;35:550-61.

3. Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. En: Guilleminault C, editor. Sleep and Waking Disorders: Indication and Techniques. Menlo Park, Calif: Addison-Wesley. 1982;265-95.

4. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Sleep Med. 2006;7: 175–83.

5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.

6. Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño. Diagnóstico. 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. Madrid: Luzán 5, S.A, 2013; p. 30-31, 37-41.

7. Villalibre-Valderrey MI, Martínez-Orozco FJ. Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos durante el sueño. Master en sueño: Fisiología y Medicina. Séptima edición. Madrid: Viguera editores, 2013;540-4.

8. Zamarbide I, Rodríguez-Oroz MC, Alonso-Frech F, Obeso J. Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de los miembros durante el sueño. Temas de neurología. www.hpc.org.ar/images/revista/207. Volumen 4-Enero/Dic. 2001- Nº 1 y 2

9. Sieminski M, Pyrzowski J, Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. Sleep Breath. 2017;21:497–503.

10. Figorilli M, Puligheddu M, Congiu P, Ferri R. The Clinical Importance of Periodic Leg Movements in Sleep. Curr Treat Options Neurol. 2017;19:10.

11. Bauer A, Cassel W, Benes H, et al. Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome. Neurology. 2016; 86:1785–93.

12. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. Sleep Med Rev. 2006;10:169–77.

13. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and Determinants of Periodic Limb Movements in the General Population. Ann Neurol. 2016;79:464–74.

14. Mirza M, Shen W-K, Sofi A, et al. Frequent Periodic Leg Movement During Sleep Is an Unrecognized Risk Factor for Progression of Atrial Fibrillation. PLoS ONE. 2013;8(10):e78359. doi:10.1371/journal.pone.0078359

15. May AM, Blackwell T, Stone KL, et al. Longitudinal Relationships of Periodic Limb Movements During Sleep and Incident Atrial Fibrillation. Sleep Med. 2016;25:78–86.

16. Ferri R, Koo BB, Picchietti D, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology and clinical significance, Sleep Med. 2016; http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.014.

17. Moore H, Winkelmann J, Lin L, Finn L, Peppard P, Mignot E. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD. Sleep. 2014;37:1535-42.

18. Ferri R, Fulda S, Allen R, et al. on behalf of the International and European RestlessLegs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG), World Association of Sleep Medicine (WASM)2016 Standards for Recording and Scoring Leg Movements in Polysomnograms Developed by a JointTask Force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSGand EURLSSG), Sleep Medicine. 2016; doi: 10.1016/j.sleep.2016.10.010.

19. Zucconi M, Ferri R. European Sleep Research Society (ESRS) Sleep Medicine Textbook Chapter B1. Classification of sleep disorders. 2014; p. 105-7.

20. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review andmeta-analyses. Sleep. 2012;35:1039-62.

21. Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2014;18:425-34.

22. Scofield H, Roth T, Drake C．Periodic Limb Movements During Sleep: Population Prevalence, Clinical Correlates, and Racial Differences．Sleep. 2008;31:1221-7.

23. Stefansson H, Rye D, Hicks A, et al. A Genetic Risk Factor for Periodic Limb Movements in Sleep. N Engl J Med. 2007;357:639-47.

24. Gaig C, Iranzo A, Pujol M, Perez H, Santamaria J. Periodic Limb Movements During Sleep Mimicking REM Sleep Behavior Disorder: A New Form of Periodic Limb Movement Disorder. Sleep. 2017;40:1-6.

25. Trotti LM. Restless Legs Syndrome and Sleep-Related Movement Disorders. Continuum (Minneap Minn). 2017;23:1005-16.

26. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. J Clin Psychopharmacol. 2000;20:574-8.

27. Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. Sleep. 2001;24:183-7.

FIGURAS

Figura 1. Época de 2 minutos de duración en donde se observa un sueño superficial en fase N2 y 5 movimientos periódicos en el canal de tibial izquierdo (L TIBIAL).

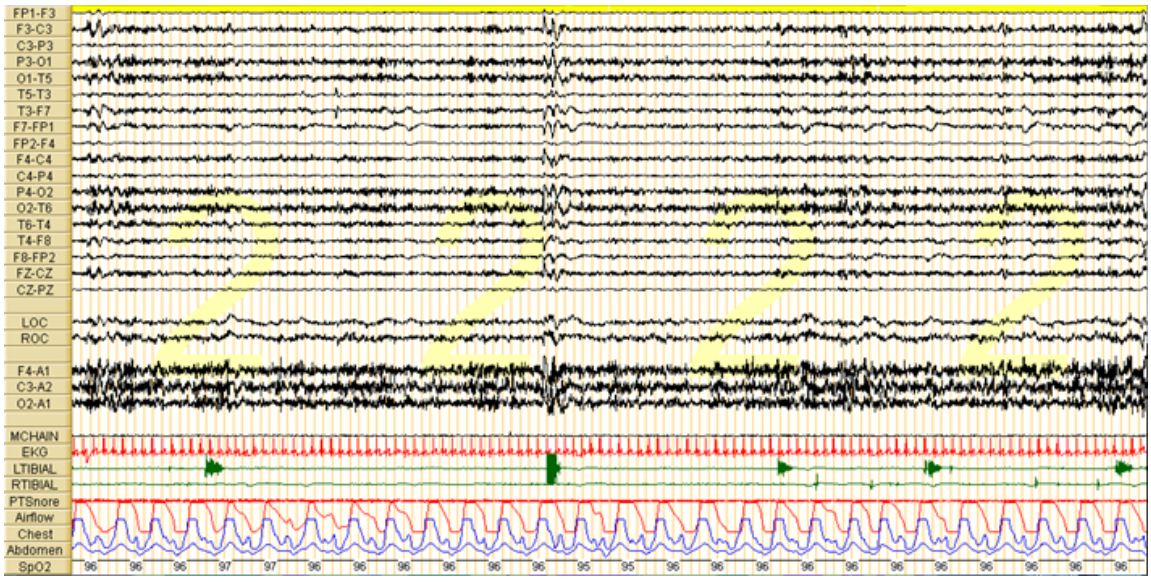
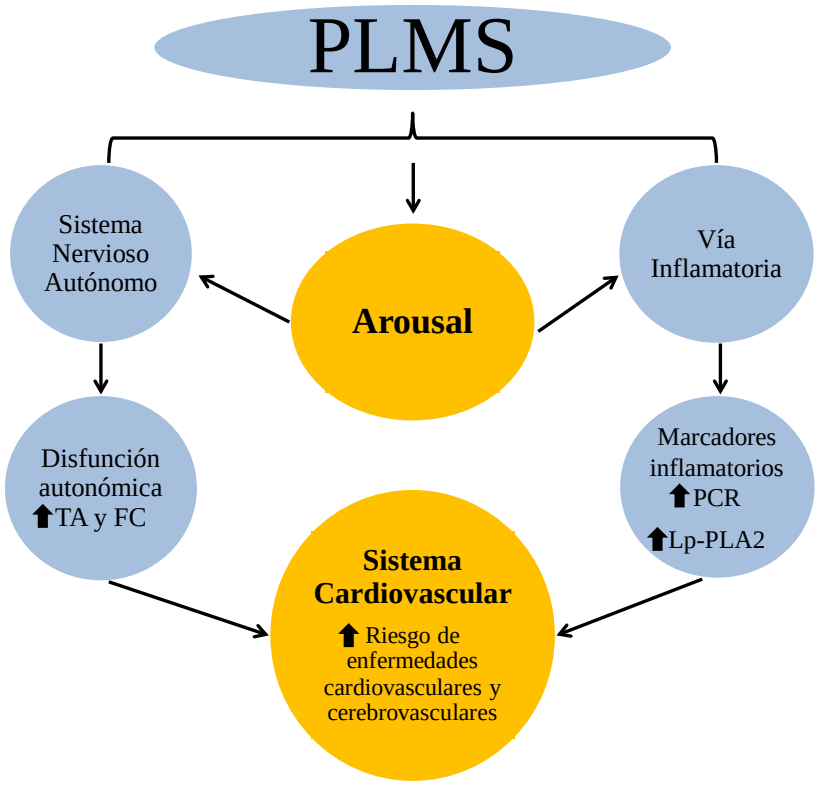


Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos que relacionan a los PLMS con el sistema cardiovascular.



PLMS: movimientos de las extremidades durante el sueño; Arousal: microdespertar; TA: tensión arterial; FC: frecuencia cardiaca; PCR: proteína C reactiva; Lp-PLA2: fosfolipasa A2 asociado a lipoproteína.

TABLAS

Tabla 1. Resumen de las reglas para definición y cuantificación de los movimientos periódicos de las extremidades según WASM/IRLSSG/EURLSSG, 2016.

- **Definición LM**
  - Inicio: ↑ EMG ≥ 8 μV a partir de la línea de base.
  - Final: ↓EMG < 2 μV a partir de la línea de base y permanece durante un tiempo de 0,5 seg.
  - Duración: inicio y final de un movimiento ≥ 0,5 seg.
- **Definición CLM**
  - Criterios de definición LM y duración 0,5-10 seg u ocurren en ambas extremidades con duración de 0,5-15 seg (PLM).
- **Cuantificación PLM**
  - Intervalo de separación (IMI): 10-90 seg.
  - Si IMI <10 y >90 seg⇨ finaliza la serie.
  - Numero de movimientos: secuencias 4 o más movimientos.
  - Bilateralidad: LM y CLM se solapan cuando un movimiento empieza antes que finalice el otro, o final de un movimiento está separado del siguiente < 0,5 seg.
  - Asociación con microdespertares (arousals): < 0,5 seg sin importar cuál sea primero.
  - Asociación con eventos respiratorios:

    Cualquier CLM que ocurra 2 seg antes o 10,25 seg después del final de un evento respiratorio; o cuando LM que ocurra 0,5 seg antes o después del final de un evento respiratorio (se puede cumplir cualquiera de los 2 criterios).

*Estas reglas se aplican también para los PLMW, salvo los criterios de asociación a microdespertares y eventos respiratorios que son específicos para los PLMS.

Seg: segundos; EMG: electromiograma; LM: movimientos de extremidades; CLM: candidato a movimientos de extremidades; PLM: movimientos periódicos de las extremidades; IMI: intervalo de separación; PLMW: movimientos periódicos de las extremidades durante la vigilia; PLMS: movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño.

8. PARASOMNIAS EN NIÑOS

Oscar Sans Capdevila

INTRODUCCIÓN

Las parasomnias son experiencias no deseadas que acontecen durante el sueño. Muchas de ellas son manifestaciones de la actividad del sistema nervioso central (SNC) y sus características más destacadas son la aparición de actividad musculoesquelética y cambios en el sistema nervioso autónomo [1]. Según la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICDS-3), las parasomnias pueden dividirse en tres subgrupos: trastornos del arousal, parasomnias asociadas al sueño REM y otras parasomnias [2].

Los trastornos del arousal incluyen el sonambulismo, los terrores del sueño o terrores nocturnos y los despertares confusionales. Estos trastornos aparecen durante la fase N3 del sueño NREM, en la primera mitad de la noche, y ocurren cuando el niño es incapaz de despertarse completamente de la fase NREM y conducen a un despertar parcial o comportamiento de vigilia sin conciencia plena.

Las parasomnias asociadas al sueño REM se agrupan por ocurrir típicamente durante el sueño REM, y es posible que tengan un mecanismo fisiopatológico común. En esta clasificación se incluyen las pesadillas, la parálisis del sueño y el trastorno de conducta de sueño REM (muy poco frecuente en niños).

Finalmente el subgrupo otras parasomnias, engloba aquellas no clasificadas en los grupos anteriores.

Las parasomnias son mucho más frecuentes en preescolares y su incidencia decrece de manera significativa dentro de la primera década de la vida. En un estudio prospectivo en el que se incluían un total de 1000 niños entre los 2.5-6 años, seguidos de manera longitudinal, se objetivó de manera general que hasta un 88% de la muestra,

presentaron al menos un episodio de parasomnia durante el periodo del estudio. Mostraron, además, que la prevalencia para terrores nocturnos fue del 39.8%, mientras que la de sonambulismo llegaba al 14.5% [3].

PARASOMNIAS DURANTE EL SUEÑO NREM

Constituyen un capítulo fundamental de las parasomnias infantiles y deben ser consideradas como un continuo ya que presentan características que se superponen.

Dentro de las parasomnias del sueño NREM se incluyen los despertares confusionales, los terrores nocturnos y el sonambulismo. Estos fenómenos transcurren habitualmente en la transición al sueño lento (fase N3 de sueño NREM), aunque también pueden ocurrir en la fase N2; presentan un comportamiento automático con percepción alterada del ambiente y habitualmente amnesia de lo sucedido [1-4]. Habitualmente acontecen en el primer tercio de la noche. El mecanismo por el cual se producen es desconocido, pero se sugiere su posible relación con una disfunción en la progresión normal del sueño.

Hay múltiples factores que pueden influir: privación de sueño, cuadros infecciosos, estrés, fármacos (neurolépticos, hipnóticos, psicoestimulantes y antihistamínicos), movimientos periódicos de extremidades (MPE) y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Puede, además, existir cierta predisposición familiar para el desarrollo de este tipo de parasomnias.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Despertares confusionales. Es un trastorno muy frecuente en niños de entre 2-5 años [1]. Un episodio típico consiste en un despertar parcial dentro de las 2-3 primeras horas de sueño, con desorientación en tiempo y espacio. Los niños aparentan confusión pudiendo estar con los ojos abiertos o cerrados y adquiriendo conductas inapropiadas. La afectación autonómica durante el episodio en forma de sudoración, piloerección o enrojecimiento facial es mínima y muy poco habitual. Los esfuerzos por despertarlos son ineficaces y se resisten a ser consolados por los padres. Presentan habitualmente una duración breve de entre 5-20 minutos (a veces más) hasta que el niño vuelve a dormirse. La intervención en el evento puede prolongarlo e incluso empeorarlo. El niño no sueño recordar el episodio a la mañana siguiente [1-4].

Terrores nocturnos. Son despertares bruscos desde el sueño lento (fase N3), dentro de las 2-3 primeras horas del sueño. Los episodios son muy dramáticos e intensos. Afectan aproximadamente al 3-15% de los niños de entre 4 y 12 años. Presentan un pico máximo de aparición entre los 5 y 7 años, aunque se describen casos antes de los 2 años; su fase de resolución típica es la preadolescencia. Durante el terror nocturno el niño se despierta bruscamente: agitado, con gritos, llanto y sensación de miedo. Puede asociar una activación autonómica con sudoración, enrojecimiento facial, midriasis, diaforesis y taquicardia. Los niños pueden referir ser atacados (por monstruos, arañas, serpientes) por lo que intentan defenderse de estas amenazas. El paciente no responde a estímulos externos, mostrándose confuso y desorientado, y no hay recuerdo de lo sucedido en la mayoría de los casos [1-4].

Sonambulismo. Es un fenómeno frecuente de predominio infantil con un pico de incidencia máxima entre los 4 y 8 años. Consiste en la instauración de conductas complejas iniciadas durante el sueño lento y que progresan hacia la deambulación con mantenimiento del mismo. Habitualmente están calmados y sin expresión de miedo. La trascendencia del episodio se limita a la proporción de la movilidad: desde unos pasos hasta intentos de salir de casa, pudiendo sufrir lesiones. Suelen finalizar espontáneamente volviendo al sueño normal. Si se les despierta durante el episodio suelen mostrarse confusos durante unos minutos. En estos casos se recomienda a los padres que no intenten interactuar con el niño (haciéndole preguntas como "¿qué haces?", "¿qué te pasa?) y que lo devuelvan a la cama de la manera más tranquila posible [1-4].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estas tres parasomnias del sueño NREM, tienen una predisposición genética. El SAHOS, los MPE y el reflujo gastroesofágico, pueden actuar como elementos precipitantes de los episodios al provocar microdespertares durante el sueño [3]. Algunos de estos episodios pueden ser confundidos con crisis epilépticas (epilepsia frontal nocturna). Como ya se ha comentado, estas parasomnias del NREM suelen aparecer en el primer tercio de la noche, durante la fase N3, mientras que los episodios de origen epiléptico suelen hacerlo desde fases más superficiales (fases N1 y N2 de sueño NREM). En casos de duda, se recomienda la realización de una vídeo-polisomnografía (v-PSG) nocturna con un montaje 10-20 completo que nos permita realizar el diagnóstico de parasomnia NREM y excluir la epilepsia frontal nocturna [1-3].

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La v-PSG (que incluye polisomnografía con variables clásicas junto con la monitorización audiovisual del paciente en el laboratorio del sueño) se considera el patrón oro para diagnosticar episodios motores o conductuales durante el sueño, aunque no suele ser necesaria para establecer el diagnóstico de los trastornos del arousal [1]. Según la *American Academy of Sleep Medicine* (*AASM*), la polisomnografía está indicada en aquellos casos en los que el paciente presenta síntomas sugestivos de parasomnias pero que son inusuales o atípicos bien por la edad de inicio de los episodios, el momento del sueño en el que ocurren, la duración, frecuencia, o bien por las características propias del patrón motor (estereotípico, repetitivo o focal).

En los casos en los que se sospeche un trastorno del sueño relacionado con crisis epilépticas, la polisomnografía, junto con derivaciones de electroencefalograma (EEG) adicionales, estaría indicada si la evaluación con un EEG convencional es insuficiente para establecer el diagnóstico. Cuando se sospeche un trastorno intrínseco del sueño (SAHOS, MPE, etc.) como desencadenante del trastorno, está también indicado un estudio polisomnográfico nocturno [5].

En casos de parasomnias típicas, no complicadas y que no han causado lesiones, o en los casos de pacientes con crisis epilépticas sin síntomas que sugieran un trastorno del sueño, la polisomnografía no estaría indicada de manera rutinaria [5].

TRATAMIENTO

El principal objetivo terapéutico debe ir dirigido a tranquilizar a los padres explicándoles que los trastornos del despertar son frecuentes en la niñez y que pueden ser manejados eficazmente. Es primordial mantener una correcta higiene de sueño, preservando las rutinas y horas de sueño necesarias según la edad del niño. Deben ser eliminadas todas las bebidas que contengan cafeína. Las medidas de seguridad son importantes especialmente en el sonambulismo (dobles cerrojos en la puerta principal de la casa, no dejar las llaves de la puerta de casa colgadas en el pomo, bajar persianas de ventanas y puertas del balcón…).

Se debe insistir a los padres en que no se debe despertar al niño ni intentar interactuar con él durante el episodio, dado que éste podría prolongarse. Cuando los eventos transcurren previsiblemente a una hora determinada, los despertares programados pueden ser efectivos. La técnica de los despertares programados consiste en establecer, mediante un registro (diario del sueño), en qué momento de la noche suele aparecer alguna de estas parasomnias. Cuando ya lo sabemos (por ejemplo, 2-3 horas después de acostarse), se trata de intentar despertar al niño, sin hacerlo del todo, unos 15-30 minutos antes de la hora que sabemos que ocurrirá la parasomnia para evitarle el episodio. Con esta técnica, habremos interrumpido el ciclo de sueño que lo llevaba a la fase de sueño más profundo (N3) en la que habitualmente se desencadenan estas parasomnias del sueño NREM.

Si los episodios son muy frecuentes o no mejoran con las medidas de higiene y rutinas del sueño, es muy investigar la presencia de los factores precipitantes como son el SAHOS, los MPE o el reflujo gastroesofágico y tratarlos de manera eficaz.

La medicación debe ser reservada para aquellos casos en los que la parasomnia es muy frecuente, no asociándose a otros trastornos del sueño y existiendo riesgo de daño físico. En estas situaciones el clonazepam a dosis bajas y durante un tiempo no superior a los 4 meses, puede resultar eficaz, aunque nunca nos lo plantearemos como la primera medida terapéutica [1-4].

CONSEJOS A LOS PADRES / CUIDADORES

En el caso de los terrores nocturnos, es importante explicar a los padres que, durante el episodio lo primero que deben hacer es mantener la calma, no intentar despertar al niño ni interactuar con él, asegurarse que el niño no se lesione durante el episodio y mantenerlo en la cama de la manera más segura posible. En el caso de un episodio de sonambulismo, recomendaremos no despertar al sujeto, y guiarle de manera tranquila hacia la cama [5].

PARASOMNIAS DURANTE EL SUEÑO REM

PESADILLAS

La clasificación internacional de trastornos del sueño en su tercera edición define las pesadillas como “episodios recurrentes de despertares nocturnos, en los que el niño recuerda el contenido de un sueño desagradable, en el que se incluyen emociones como miedo, ansiedad, tristeza, rabia, disgusto entre otras emociones disfóricas”. Desde el punto de vista clínico, las pesadillas provocan despertar inmediato del paciente,

asociando un recuerdo de sufrimiento durante el sueño que puede provocar dificultad para reiniciar el sueño. El contenido del sueño y su elaboración dependerá de la edad del niño. Como durante la fase de sueño REM el tono muscular se encuentra abolido, no deberemos ver movimientos corporales durante la pesadilla. Suelen aparecer aproximadamente a los 3 años y se presentan hasta en el 30% de los niños, existiendo cierta predisposición genética. Se han asociado a trastornos psiquiátricos hasta 3 veces más que en la población general y pueden ser desencadenados por traumas (trastorno de estrés post-traumático) o experiencias negativas vividas [1-4].

Desde el punto de vista del tratamiento se puede recomendar terapia de tipo cognitivo-conductual en aquellos casos en los que los episodios sean frecuentes, de contenido perturbador y lleguen a afectar de manera importante al niño.

TRASTORNO DE CONDUCTA DE SUEÑO REM [3]

El trastorno de conducta de sueño REM (TCSR) fue descrito por primera vez en el año 1986 por Schenck y colaboradores en adultos de avanzada edad, quienes presentaban una representación del contenido de sus sueños con actitudes motoras violentas y agresivas durante la fase de sueño REM. Describieron, además, que esos pacientes no presentaban la correspondiente atonía muscular asociada a esta fase de sueño. Con el tiempo, esta parasomnia se ha visto que puede presentarse en edades medias de la vida, en ambos sexos, aunque parece ser relativamente infrecuente durante la edad infantil. Debido a que existen muy pocos reportes en la literatura médica sobre el TCSR durante la edad infantil, es difícil poder estimar su prevalencia.

Fisiopatología

Revisando la fisiopatología de este fenómeno en la infancia, parece que no se asocia a sinucleinopatías (demencia por cuerpos de Lewy, Parkinson idiopático…) aunque si se puede ver en pacientes pediátricos afectos de narcolepsia con cataplejia. Por otro lado, alteraciones del neurodesarrollo (autismo, síndrome de Moebius o el síndrome de Smith Magenis), lesiones a nivel del troncoencéfalo (tumores toncoencefálicos, Chiari tipo I…), parkinson juvenil y el uso de antidepresivos (ISRS, Venlafaxina, clomipramina, antidepresivos tricíclicos) se han asociado a la presencia de un TCSR secundario.

Presentación clínica

Desde el punto de vista clínico, se ha visto que la edad de aparición del TCSR en la infancia puede iniciarse a los 2-3 años de edad. Los síntomas de dividen en 2 grupos:

- Los relacionados con el TCSR: incluyen gritar, llorar, hablar, representación de acciones de la vida diaria (peinarse, sentarse, gesticular…), movimientos agresivos/violentos con brazos y piernas (dar patadas, puñetazos…).

- Los relacionados con los trastornos que pueden provocar un TCSR secundario: por ejemplo, en pacientes afectos de narcolepsia con cataplejia se puede dar el caso que el TCSR sea la manifestación inicial. Se objetivará además, como parte de las manifestaciones clínicas asociadas a la narcolepsia, excesiva somnolencia

diurna, cataplejia, así como positividad para el HLA-DQB1*0602 y niveles de hipocretinas por debajo de 110 pg/ml en líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico TCSR en edad infantil [3]

Se basa en la suma de características clínicas asociadas a las características del estudio polisomnográfico. En la v-PSG se debe objetivar la presencia de un sueño REM sin atonía muscular (acrónimo en inglés: *RSWA – REM sleep without atonia*). Se observa, además, incremento de los movimientos del niño durante la fase de sueño REM. Es importante asegurarse que el incremento del tono muscular a nivel del electrodo de la barbilla (chin) no sea secundario a un problema de apnea del sueño, movimientos periódicos de extremidades, epilepsia frontal nocturna, o reflujo gastroesofágico, entre otras, lo que nos podría llevar a un diagnóstico erróneo de fase REM sin atonía muscular. El valor diagnóstico de la monitorización de canales EMG accesorios como son los músculos flexores de los brazos, no ha sido demostrado de utilidad en el TCSR infantil.

Manejo del TCSR en edad infantil

En el caso de un hallazgo incidental en una v-PSG de una fase de sueño REM sin atonía (*RSWA*) y que no cumple ninguna de los supuestos mencionados anteriormente, se recomienda al especialista en sueño la realización de una resonancia magnética cerebral para descartar una lesión estructural a nivel del tronco-encéfalo (tumor tronco, Chiari…) [3].

PARÁLISIS AISLADA DEL SUEÑO

Las parálisis de sueño, aunque forman parte de la tétrada de la narcolepsia, pueden observarse de forma aislada en individuos sanos. Es una parasomnia frecuente. Se produce cuando la atonía muscular, característica del REM persiste durante algunos minutos al despertar del sueño. Los episodios provocan parálisis de la musculatura estriada y no duran más de algunos minutos. Se observan en niños o adolescentes en situaciones de fatiga, estrés o asociadas a privación de sueño [1].

OTRAS PARASOMNIAS - ENURESIS NOCTURNA

Consiste en la emisión espontánea de orina durante el sueño. Se considera normal en niños menores de 5 años, siendo su prevalencia del 15 a 25% a esta edad y del 4% a los 10 años. Esto demuestra que es un proceso madurativo normal de la vejiga.

Se divide en 3 tipos: enuresis primaria, secundaria y sintomática. La enuresis primaria tiene un origen multifactorial: herencia, inmadurez vesical, factores psicológicos, trastorno en los mecanismos del despertar, etc. La enuresis secundaria, que aparece después de un periodo de control miccional no inferior a seis meses, se debe a factores de tipo emocional. La enuresis sintomática, secundaria a un proceso orgánico, es bastante más infrecuente que las anteriores.

La relación varón/mujer es de 1,5-2:1. Existe una relación familiar estrecha: si ambos padres presentaron enuresis nocturna, la posibilidad de que el niño la padezca es del 77%; si sólo la presentó uno de los progenitores, la probabilidad desciende al 43%; y si ninguno de los padres la padecieron, se reduce a un 15%.

Han sido descritas diferentes etiologías:

1. Poliuria, en ocasiones relacionada con el descenso de la hormona antidiurética durante el sueño.

2. Disfunción del músculo detrusor, con baja capacidad de la vejiga durante la noche y enuresis diurna.

3. Descenso de la capacidad de despertar. En este caso deben descartarse un trastorno respiratorio durante el sueño (SAHOS). El SAHOS como condición comórbida que puede provocar enuresis nocturna debe ser descartada, desde el punto de vista del experto en sueño, cuando se realiza el abordaje diagnóstico y de tratamiento de estos pacientes. Se recomienda la realización de una v-PSG nocturna para el diagnóstico de SAHOS y el tratamiento más habitual es la adenoamigdalectomía [1,6].

CONCLUSIONES

A pesar de considerarse un trastorno benigno, las parasomnias pueden tener implicaciones negativas tanto en el desarrollo infantil (conducta, rendimiento escolar, crecimiento) como en la calidad de vida del niño y de sus familiares. Es fundamental el conocimiento de estos trastornos por parte del pediatra para poder dar adecuados consejos a la familia y realizar un correcto diagnóstico y el tratamiento oportuno, si procede, por parte del especialista en sueño.

REFERENCIAS

1. Guía de Práctica Clínica sobre trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en atención Primaria. Guía de práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). AASM; 2014.

3. Kotagal S. Sleep-Wake Disorders of Childhood. Continuum (Minneap Minn). Sleep Neurology 2017;23(4):1132-1150.

4. Kotagal S. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder During Childhood. Sleep Med Clin. 2015;10(2):163-7.

5. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28:499-521.

6. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. Prim Care. 2008;35:533-46.

7. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHOS). Arch Bronconeumol. 2005;41.Supl 4:89-101.

9. MOVIMIENTOS RÍTMICOS DURANTE EL SUEÑO EN NIÑOS

Milagros Merino Andreu

INTRODUCCIÓN

Los movimientos rítmicos relacionados con el sueño (MRS) son eventos motores recurrentes, repetitivos, estereotipados y rítmicos, que se manifiestan a una frecuencia aproximada de 0,5-2 Hz, sobre grandes grupos musculares (cabeza, cuello, tronco, extremidades, generalizados). En ocasiones, estos movimientos son excesivos y persistentes, interfiriendo negativamente en el sueño, en la función diurna y en el bienestar del niño. Por este motivo, en 1990, la Clasificación entonces vigente de Trastornos de Sueño incluyó este trastorno ("Trastorno por Movimientos Rítmicos") como una Parasomnia de la transición vigilia-sueño, porque es en este periodo cuando aparecen con mayor expresividad [1]. En 2005, la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño (ICSD-2) [2] modificó la denominación a "Trastorno por Movimientos Rítmicos relacionados con el Sueño" (TMRS) para diferenciarlos de aquellos movimientos rítmicos estereotipados que ocurren durante el día en algunos trastornos neurológicos (DSM 5) [3]. Esta clasificación y la vigente en la actualidad (ICSD-3) incluye el TMRS dentro de la categoría de "Trastornos de Movimiento relacionados con el Sueño" (**Tabla 1**) [4].

Los movimientos aparecen a la hora de acostarse (por la noche o durante las siestas diurnas), cuando el paciente permanece despierto, en el transcurso del adormecimiento o durante cualquier fase del sueño, incluso sueño REM. Aunque los MRS son muy frecuentes en niños [4,5] sobre todo en el primer año de vida (a los 9 meses un 59% de ellos ha tenido uno o más episodios, y a los 5 años solo un 5% tiene movimientos rítmicos), también pueden verse en adultos aunque su prevalencia disminuye significativamente con la edad, pudiendo combinar varios tipos de

movimientos [6,7]. La incidencia es similar entre niños y niñas, salvo el *head banging*, que es más frecuente en varones [6]. La mayoría son sujetos neurológicamente sanos, aunque también se han objetivado en pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos.

ETIOPATOGENIA

No se conoce con certeza cuál es la causa de estos comportamientos. Algunas teorías propuestas tienen que ver con el efecto relajante que provoca la estimulación vestibular, los despertares nocturnos, el estrés ambiental o falta de estimulación del entorno, la autoestimulación, el comportamiento para llamar la atención y la conducta aprendida [8]. Algunos autores apuntan a la existencia de una posible predisposición familiar [9].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En función del patrón de movimientos y del área corporal implicada en los movimientos, hablamos de *jactatio capitis* o *head banging*, *head rolling*, *body rocking* y *body rolling* [4,5]:

- *Head banging (jactatio capitis)*: movimientos rítmicos de la cabeza a modo de sacudidas en sentido anteroposterior en los que el niño, tendido boca abajo, levanta la cabeza o todo el torso y golpea la cabeza con fuerza contra la almohada o colchón. También pueden suceder con el niño sentado, teniendo la cabeza apoyada en la pared o en el cabecero, golpeando repetidamente la cabeza frente a ellos. Estos movimientos se suelen iniciar a los nueve meses de edad y son los potencialmente más lesivos.

- *Head rolling*: movimientos giratorios rítmicos de la cabeza, de lado a lado, generalmente con el niño tumbado boca arriba. Habitualmente estos movimientos aparecen a partir de los 10 meses de edad.
- *Body rocking*: es el más frecuente de todos, en los que el niño realiza movimientos rítmicos de balanceo de todo el cuerpo estando apoyado sobre manos y rodillas, aunque el movimiento también puede limitarse al torso, mientras el niño está sentado. Aparecen alrededor de los seis meses de edad.
- Otros: *body rolling* (movimientos de todo el cuerpo hacia los lados), *leg rolling*, *leg banging*.
- Combinados: dos o más tipos de movimientos asociados.

A veces el niño presenta combinaciones de dos o más tipos de movimientos y pueden acompañarse de sonidos inarticulados que, en ocasiones, llegan a perturbar al resto de la familia. La duración habitual del episodio no supera quince minutos pero puede prolongarse varias horas, no recordando nada de lo sucedido el día siguiente.

PRONÓSTICO

Por lo general estos comportamientos son benignos y no se consideran un trastorno a menos que haya evidencia de consecuencias clínicas significativas, que interfieran o alteren la calidad del sueño, afecten a las actividades diarias o que el niño se autolesione a causa de ellos [4].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe realizarse fundamentalmente a través de la historia clínica, exploración física, agendas del sueño y a veces con ayuda de vídeos domésticos

recogidos por la familia. La vídeo-polisomnografía es útil cuando el diagnóstico es dudoso, coexisten otros trastornos del sueño (durante el sueño, movimientos periódicos en extremidades) o es muy severo e interfiere en el bienestar durante el día. Durante el estudio, se registran movimientos rítmicos habitualmente en sueño NREM (estadios N1 y N2) pero uno de cada 4 se manifiestan solo en REM (característicamente en adultos) [10, 11].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunos trastornos pueden presentar movimientos estereotipados que podrían confundir el diagnóstico, como algunos trastornos médicos (dolor, reflujo gastroesofágico, otitis), comportamientos autoestimulatorios, tics, estereotipias (objetivadas en trastornos del neurodesarrollo), epilepsia, parasomnias y otros trastornos del movimiento (bruxismo, espasmos del sueño, movimientos periódicos de las extremidades) [4,5].

TRATAMIENTO

Los trastornos de movimientos rítmicos relacionados con el sueño suelen ser cuadros de naturaleza benigna y limitada y la primera medida que se recomienda es tranquilizar a la familia insistiendo en estas características.

Se debe instruir a los padres sobre medidas de seguridad para evitar que el niño se haga daño como colocar chichoneras en las cuna o barras protectoras en las camas.

Aunque no existen tratamientos eficaces, en algunos casos los pacientes mejoran con benzodiacepinas, antidepresivos o medidas no farmacológicas como intervenciones conductuales o la restricción de sueño.

Ciertas intervenciones basadas en técnicas de modificación de conducta han logrado una reducción de los síntomas o eliminación total del trastorno, como el feedback inmediato tras el episodio (utilizando sistemas como alarmas para detectar cuando ocurre), medidas de refuerzo negativo y sistemas de recompensa para premiar aquellas noches en las que no se producen los movimientos [4,5,12]. La restricción del sueño parece mejorar la conciliación del sueño y los movimientos rítmicos, con efectos adversos ocasionales, como somnolencia, nerviosismo o agitación [13].

El clonazepam en niños o adolescentes con movimientos rítmicos persistentes o lesivos reduce la frecuencia, los síntomas, o elimina los movimientos, aunque en algunos casos ha resultado inefectivo. La imipramina y el oxalazepam son otros de los fármacos utilizados en el tratamiento de estos movimientos [14].

REFERENCIAS

1. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy MJ. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester: American Sleep Disorders Association; 1990
2. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005
3. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing Inc, 2013.
4. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8
6. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F et al. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. Pediatrics. 2000;106:67-74.
7. Gogo E, van Sluijs RM, Cheung T, et al. Objectively confirmed prevalence of sleep-Related rhythmic movement disorder in pre-school children. Sleep Med. 2018;53:16-21.
8. Manni R, Terzaghi M. Rhythmic movements during sleep: a physiological and pathological profile. Neurol Sci. 2005;26 Suppl 3:s181-5.

9. Mayer G, Wilde-Frenz J, Kurella B. Sleep related rhythmic movement disorder revisited. J Sleep Res. 2007;16(1):110-6.
10. Dyken M, Yamada LD. Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography. Pediatric Neurology 1997;16 (1): 37–41.
11. Kohyama J, Matsukura F, Kimura K, Tachibana N. Rhythmic movement disorder: polysomnographic study and summary of reported cases. Brain Dev 2002;24:33-8.
12. Golding K. Nocturnal headbanging as a settling habit: The behavioural treatment of a 4-year-old boy. Clin Child Psychol Psychiatry. 1998;3:25-30.
13. Etzioni T, Katz N, Hering E, et al. Controlled sleep restriction for rhythmic movement disorder. 2005;147:393-395.
14. Gwyther ARM, Walters AS, Hill CM. Rhythmic movement disorder in childhood: An integrative review. Sleep Med Rev. 2017;35:62-75.

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Trastorno por Movimientos Rítmicos relacionados con el Sueño (ICSD-3) [4]

El diagnóstico de TMRS exige que se cumplan todos los criterios (A – D)

A. El paciente muestra comportamientos motores rítmicos repetitivos y estereotipados en grupos musculares amplios.

B. Los movimientos aparecen principalmente en relación con el sueño, cerca de la siesta u hora de acostarse o cuando el paciente se muestra somnoliento o dormido.

C. Los comportamientos provocan una molestia significativa que se manifiesta por al menos uno de los siguientes:

- Interferencia con el sueño normal
- Afectación significativa de las funciones diurnas
- Provoca o podría provocar una lesión corporal autoinfligida que requiere tratamiento médico

D. Los movimientos rítmicos no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno del sueño

10. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN NIÑOS

Milagros Merino Andreu

INTRODUCCIÓN

Como en adultos, el síndrome de piernas inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom (SPI-EWE) es un trastorno con importantes repercusiones en la salud y en el bienestar del niño que, en este caso, también afecta a la dinámica familiar [1]. La repercusión en la calidad de vida, en el sueño y el ánimo es similar a la descrita en adultos, incluida la comorbilidad cardiovascular [2,3]. Sin embargo, en los menores de 18 años, tienen especial interés la prevalencia (diferente en este rango de edad), los criterios diagnósticos, los factores de riesgo, el pronóstico y su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia, menos frecuente que en adultos, es significativa en la población pediátrica, superando a la de la diabetes mellitus o la epilepsia, y está estimada en un 2-4% de los niños y adolescentes de diferentes procedencias [4-8], pero el predominio de varones no se observa en adolescentes occidentales [4-8].

FISIOPATOLOGÍA

Como ya se ha comentado en adultos, el papel de la dopamina y del hierro es fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad y este metal no solo es imprescindible en la síntesis de dopamina sino que también interviene en la producción de mielina [9]. Diferentes investigadores han objetivado que, en los niños, niveles de ferritina sérica inferiores a 50 µg/l se han asociado a mayor severidad de los síntomas de SPI-EWE y mejoría persistente tras el tratamiento con suplementos orales [10]. Como esta cifra es más habitual en niños, se piensa que la deficiencia de hierro podría jugar un papel más relevante en la población pediátrica que en los adultos.

Por otra parte, los estudios genéticos realizados en adultos serían aplicables a la población pediátrica, excluyendo influencias epigenéticas. Como en los adultos con

SPI-EWE de inicio precoz, hasta un 77% de estos niños y adolescentes suelen tener antecedentes familiares de primer grado con los mismos síntomas [11], con presencia de las variantes genéticas MEIS1 y MAP2K/LBXCOR1 pero no BTBD9 [12].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clásicamente los síntomas del SPI-EWE se han agrupado en tres categorías (SPI definitivo, Probable SPI y Posible SPI), considerando otros criterios basados en el polisomnograma y la historia familiar [4,13] (**Tabla 1**). Las 2 últimas categorías se han destinado a estudios de investigación para detectar casos con síntomas sutiles o, incluso, para niños que no pueden describir los síntomas y cuyos cuidadores solo pueden describir manifestaciones conductuales (en ausencia del primer criterio diagnóstico). Con el fin de simplificar su manejo, en 2013 se propone establecer los mismos criterios diagnósticos de la enfermedad en niños, adolescentes y en adultos, con las consideraciones relativas a los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) y a los parámetros hematológicos [14] (**Tabla 1**)**.**

En cualquier caso, es necesario tener en cuenta las particularidades que estos pacientes presentan para describir los síntomas (“necesito mover las piernas”, “me duelen las piernas”), debiéndose utilizar un lenguaje sencillo y claro, ajustado a la etapa madurativa. Por otra parte, los niños deben permanecer quietos durante el horario escolar y, con mucha frecuencia, refieren empeoramiento por la mañana [14].

Índices de más de 5 MPES por hora de sueño se han descrito en el 63–74% de niños con SPI-EWE (normal, <5) [15] en estudios de una noche, por lo que se considera a los MPES como un biomarcador del SPI-EWE. Aunque no existen datos suficientes que apoyen el establecimiento de un índice patológico de MPE durante la vigilia

nocturna (MPEV), la combinación del índice de MPEV durante el Test de Inmovilización Sugerida antes del episodio de sueño nocturno junto con la escala de disconfort proporcionan información válida para diagnosticar un SPI-EWE y para establecer la severidad de la enfermedad.

ESCALA DE SEVERIDAD

Con el fin de precisar la severidad de los síntomas, el correlato con mecanismos fisiopatológicos y para decidir la necesidad de tratamiento, como en los adultos, se ha desarrollado una escala de severidad, aplicable a niños de más de 9 años, y que incluye 41 ítems relativos a las características del sueño nocturno, manifestaciones diurnas y repercusión en la calidad de vida, con una versión para el propio paciente y para los cuidadores [16].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SPI-EWE en el niño puede ser confundido con diferentes síntomas o patologías, como así se ha constatado hasta en un 27% de los pacientes [5,6]:

Dolores del crecimiento (DC) [17]. Los DC son molestias mal definidas, a veces dolorosas, en las piernas (muslo, pantorrilla, rodilla) sin limitación funcional ni inflamación. También tienen en común el patrón circadiano, y se presentan con mayor frecuencia cuando existen antecedentes familiares, aunque no se alivian con los movimientos y sí lo hacen con el masaje y con analgésicos, incluso con agonistas dopaminérgicos a dosis reducidas. Los DC aparecen hasta en un 61% de los niños con SPI-EWE y, en el caso de los adultos, existe mayor proporción de SPI-EWE si han sufrido DC en su infancia.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En niños, el SPI-EWE tiene mayor repercusión en la conducta durante el día que en los adultos; a menudo se confunden ambos trastornos y, en otras ocasiones, coexisten en el mismo paciente. No es sencillo averiguar si el niño con SPI-EWE que duerme mal y de forma insuficiente, tiene hiperactividad paradójica y déficit de atención provocados por la privación de sueño o si el TDAH es el trastorno primario que se complica con el SPI-EWE. La asociación TDAH - trastornos de sueño ha inspirado una serie de trabajos para analizar la prevalencia del SPI-EWE en este grupo, los mecanismos implicados en esta asociación y el beneficio potencial de tratamientos farmacológicos comunes. Konofal y colaboradores han encontrado que un 44% de los niños hiperactivos estudiados presentan un SPI-EWE definitivo o probable, frente a un 13-35% objetivado en otros estudios [18-20]. En ambos trastornos se han encontrado rasgos comunes en su patogenia: niveles bajos de ferritina (relacionados directamente con la severidad de los síntomas) y la implicación de los sistemas dopaminérgicos cerebrales. En cuanto al abordaje terapéutico, ambas entidades se benefician mutuamente: el tratamiento del SPI-EWE mejora los síntomas del TDAH y el tratamiento del TDAH no empeora el SPI-EWE [20]. A pesar de una mayor prevalencia de SPI-EWE en niños con TDAH, no se ha descrito mayor frecuencia de las variantes genéticas descritas en adulto [12].

Tics motores. Son el trastorno del movimiento más frecuente en la edad pediátrica y consisten en movimientos corporales rápidos, bruscos y repetidos sin aparente control, que se intensifican con la ansiedad o el cansancio. Aunque son involuntarios, pueden ser temporalmente suprimidos con esfuerzos voluntarios, de forma semejante al SPI-EWE. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y suelen afectar a uno o más grupos

musculares. No son dolorosos, ni tienen patrón circadiano, y suelen tener antecedentes familiares de tics y de trastornos neurocomportamentales.

Dolores musculares. El síntoma predominante es el dolor. Suele estar relacionado con el ejercicio o actividades físicas intensas, no tienen patrón circadiano y no se alivian con el movimiento.

Calambres musculares. Son contracciones bruscas, breves e involuntarias, palpables, localizadas y dolorosas que afectan, sobre todo, a los músculos de la pantorrilla, en general de una extremidad. Suelen ocurrir durante el reposo, especialmente por las noches y se resuelven espontáneamente, contrayendo los músculos antagonistas o bien con un ligero masaje. Suelen ser relativamente frecuentes en niños pero, al contrario que el SPI-EWE, no se acompañan de urgencia para moverse.

Disconfort muscular. No tiene predominio vespertino, como el SPI-EWE, y es muy frecuente en la etapa escolar.

Acatisia. Es un trastorno sensitivo-motor con sensación de intranquilidad localizada en extremidades inferiores, que aparece estando sentado (no tumbado) y se alivia con el movimiento. Se manifiesta como hipercinesia, balanceo del tronco, movimientos continuos en las piernas con abducción y aducción repetidas. En niños aparece tras la administración de fármacos neurolépticos y está asociado a más MPES de lo habitual.

Otras entidades menos frecuentes. Patología ósea (enfermedad de Osgood-Schlatter o condromalacia rotuliana, con síntomas persistentes y sin variabilidad circadiana), artritis, radiculopatía, mielopatía, fibromialgia, o neuropatía periférica [14].

TRATAMIENTO

Igual que en adultos, el tratamiento debe ser individualizado y lo fundamental es un diagnóstico correcto. En el caso del SPI-EWE secundario, el mejor tratamiento es el abordaje de la patología subyacente.

a) En todos los casos existen una serie de medidas generales y conservadoras que pueden ayudar. La mejor forma inicial del tratamiento es reducir los factores o las condiciones que pueden empeorar o precipitar el SPI-EWE. Las prácticas adecuadas de la higiene del sueño pueden ser útiles e incluyen: mantener un horario regular de sueño-despertar, evitar comidas copiosas o el ejercicio intenso en las horas previas a acostarse, y reducir las actividades estimulantes, como ver la televisión o los videojuegos antes de ir a la cama. Además, se debe revisar detalladamente el consumo de cafeína, chocolate, antihistamínicos y antagonistas de dopamina.
b) El tratamiento farmacológico del SPI-EWE en adultos se ha basado fundamentalmente en los agonistas dopaminérgicos, desde la descripción de la eficacia terapéutica de la L-DOPA a comienzos de los años 80, y agonistas α2 [21]. Se han empleado levodopa/carbidopa, agonistas dopaminérgicos no ergóticos (ropinirol y pramipexol), benzodiacepinas (clonazepam), antiepilépticos (gabapentina) y alfa-adrenérgicos (clonidina). La mayor parte de los tratamientos autorizados para su uso en adultos, a pesar de su eficacia demostrada y seguridad, no han sido aprobados en la población pediátrica aunque, en muchos casos, se han administrado con resultados terapéuticos satisfactorios y sin efectos adversos

graves. El ropinirol y el pramipexol han sido aprobados para el tratamiento del SPI-EWE moderado o grave en adultos, pero se desconocen los riesgos a largo plazo del tratamiento en niños. Estos dos agonistas dopaminérgicos no ergolínicos y la rotigotina pueden ser el tratamiento de elección en caso de SPI-EWE grave, sobre todo cuando se asocia a un TDAH. En niños con SPI-EWE se han utilizado con éxito levodopa y pergolide, ropinirol y pramipexol. Con estos fármacos se ha descrito, en adultos, tolerancia, efecto rebote y fenómeno de aumento de los síntomas, aunque nunca se han documentado en niños. Clonidina y clonazepam se han administrado en niños con SPI-EWE, y ambos fármacos son bien tolerados. Sin embargo, el clonazepam debe ser utilizado con cuidado en niños con sospecha de patología respiratoria y se debe evitar si existen apneas durante el sueño. Con la excepción de la gabapentina, muy útil cuando los síntomas sensitivos son los más llamativos, otras sustancias no dopaminérgicas (anticonvulsivantes, opiáceos, benzodiacepinas) están peor estudiadas.

c) Un consenso reciente, publicado en 2018, concluye que no existen suficientes evidencias científicas para recomendar sistemáticamente el tratamiento con suplementos de hierro oral en niños con SPI-EWE por la heterogeneidad de los criterios de inclusión y la dosis administrada. Sin embargo, este grupo de expertos, basándose en experiencia clínica y en evidencias científicas sólidas [22], recomienda este tratamiento con hierro oral durante 3 meses en niños con SPI-EWE y ferropenia y/o ferritina sérica inferior o igual a 50 μg/l (en lugar de 75 μg/l , como en pacientes adultos), descartando la existencia de una infección o inflamación subyacente (recordemos que la ferritina sérica es un Reactante de Fase Aguda) y si no existen contraindicaciones (gastritis, malabsorción de hierro oral, etc.), con el objetivo de aumentar esta cifra por encima de este límite aunque sin precisar si el

tratamiento debe continuar si persisten los síntomas. Se aconseja tratamiento, preferentemente, con sulfato ferroso (200-325 mg repartidos en 2-3 dosis) asociado a vitamina C, con el fin de lograr una mejoría clínica y de los parámetros hematológicos en los niños con SPI-EWE. Este consenso solo propone considerar el tratamiento con hierro intravenoso en casos muy seleccionados donde no exista mejoría tras el tratamiento con hierro oral, con extrema precaución si existe inflamación sistémica.

CONCLUSIÓN

El SPI-EWE es un trastorno tan frecuente en niños como lo son los trastornos epilépticos en esta población (2%), mucho más habitual entre los niños con TDAH y habitualmente presente en familiares de primer grado. El SPI-EWE es “el gran desconocido”: no se piensa en este trastorno cuando evaluamos a un niño con problemas de sueño e inquietud motriz porque existe la creencia generalizada de que el SPI-EWE es “una enfermedad de adultos”. Una vez diagnosticado el SPI-EWE, debemos instaurar el tratamiento lo antes posible, limitando las consecuencias del trastorno porque un niño con SPI-EWE va a ser, con seguridad, un adulto con SPI-EWE. Afortunadamente, la respuesta a suplementos orales de hierro suele ser muy favorable, con una evolución que permite continuar con una calidad de vida aceptable.

REFERENCIAS

1. Guía de Práctica Clínica sobre trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en atención Primaria. Guía de práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
2. Silva GE, Goodwin JL, Vana KD, Vasquez MM, Wilcox PG, Quan SF. Restless Legs Syndrome, Sleep, and Quality of Life among Adolescents and Young Adults. J Clin Sleep Med. 2014;10:779-86.
3. Walter LM, Foster AM, Patterson RR, et al. Cardiovascular variability during periodic leg movements in sleep in children. Sleep 2009;32:1093–9.
4. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents - the Peds REST study. Pediatrics. 2007;120:253-66.
5. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. Sleep Medicine. 2011;12:315-21.
6. Zhang J, Lam SP, Li SX, Li AM, Kong AP-S, Wing Y-K. Restless legs symptoms in adolescents: Epidemiology, heritability, and pubertal effects. J Psychosomat Res. 2014;76:158-64.
7. Xue R, Liu G, Ma S, Yang J, Li L. An epidemiologic study of restless legs syndrome among Chinese children and adolescents. Neurol Sci. 2015;36:971-6.
8. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. Dev Med Child Neurol. 2011;53:40-7
9. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med 2004;5(4):385–91.
10. Picchietti D, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. Sleep Med 2008;9:770–81.

11. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, et al. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. Arch Neurol 2010;67:617–22.
12. Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, et al. Childhood-onset restless legs syndrome: clinical and genetic features of 22 families. Mov Disord 2008;23(8):1113–21.
13. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4:101-19.
14. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013;14:1253-9.
15. Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. Sleep 2006;29:1183–7.
16. Arbuckle R, Abetz L, Durmer JS, et al. Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. Sleep Med. 2010;11(9):897-906.
17. Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome? A review of the literature. Sleep Med 2002;3:93–8.
18. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, et al. Restless legs syndrome and attentiondeficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. Sleep. 2005;28:1007-13.

19. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Restless legs syndrome and serum ferritin levels in ADHD children. Sleep 2003;26:A136.
20. Miano S, Esposito M, Foderaro G, Ramelli GP, Pezzoli V, Manconi M. Sleep-Related Disorders in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Preliminary Results of a Full Sleep Assessment Study. CNS Neurosci Ther. 2016;22(11):906-914.
21. Merino-Andreu M. Attention deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome in children. Rev Neurol. 2011 Mar 1;52 Suppl 1:S85-95.
22. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Med. 2018;41:27-44.

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de piernas inquietas (SPI) en niños y adolescentes [13]

SPI DEFINITIVO (A + B o A + C)

A. El niño cumple los 4 criterios esenciales de SPI-EWE
    a. Urgencia para mover las piernas, generalmente acompañada por sensaciones desagradables en las piernas.
    b. Los síntomas comienzan o empeoran durante periodos de reposo o inactividad.
    c. Las molestias mejoran total o parcialmente por movimientos como caminar, agacharse, estirarse, etc. y mientras dicha actividad continúa.
    d. Los síntomas están peor durante la tarde o la noche o sólo ocurren entonces.
B. El niño describe con sus propias palabras una situación consistente en malestar en las piernas (el niño puede usar términos como "querer correr", "arañas", "cosquillas", "pataleos", o "demasiada energía en mis piernas" para describir los síntomas).
C. Están presentes dos de los tres siguientes criterios de apoyo:
    a. Alteración del sueño para su edad.
    b. Un padre o hermano biológico que tiene SPI-EWE definitivo.
    c. El niño tiene un índice de movimiento periódico de las extremidades, documentado por polisomnografía, de 5 o más por hora de sueño.

SPI PROBABLE (A + B o C + D)

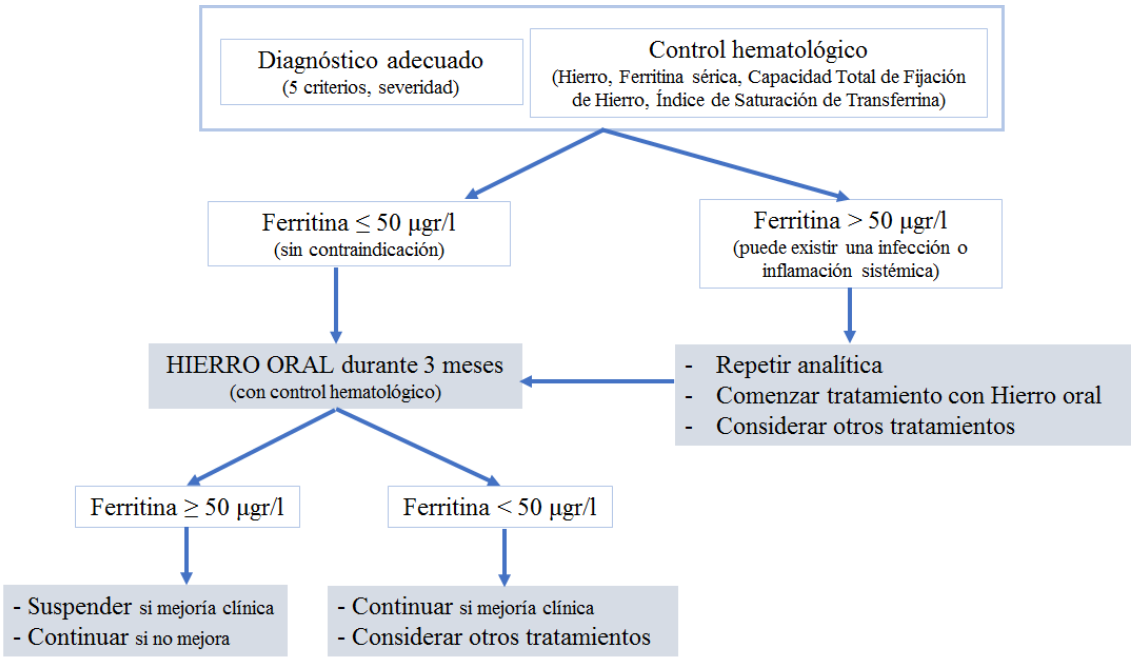
A. El niño cumple todos los criterios esenciales de SPI-EWE en adultos, a excepción la urgencia de movimiento o las sensaciones empeoran durante la tarde o por la noche, más que durante el día.
B. El niño tiene un padre o hermano biológico con SPI-EWE.
C. Se observa que el niño tiene manifestaciones conductuales de malestar en las extremidades inferiores cuando está sentado o acostado, acompañadas de movimientos motores de la extremidad afectada. El malestar tiene características de los criterios 2, 3 y 4 de los adultos (es decir, empeora durante el reposo y la inactividad, se alivia con el movimiento y empeora durante la tarde-noche).
D. El niño tiene un padre o hermano biológico con SPI-EWE.

SPI POSIBLE (A + B + C)

A. El niño no cumple los criterios de "SPI-EWE definitivo" o "SPI-EWE probable"
B. Incremento de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño/vigilia
C. Antecedentes familiares de primer grado (padres, hermanos) con SPI-EWE-EWE definitivo.

FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamiento con suplementos orales de hierro en el SPI-EWE pediátrico



11. MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS EXTREMIDADES EN NIÑOS

Milagros Merino Andreu

INTRODUCCIÓN

Los movimientos periódicos en extremidades durante el sueño (MPES), cuyas características clínicas son idénticas que en los adultos, tienen un papel importante en el diagnóstico del Síndrome de Piernas Inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom (SPI-EWE) y en el trastorno por MPES [1].

CRITERIOS POLISOMNOGRÁFICOS

Estos movimientos, que se diagnostican mediante un estudio polisomnográfico nocturno, tienen idénticos criterios que en adultos para su identificación y cuantificación [2,3], aunque su persistencia es menor. Son muy poco frecuentes durante el sueño en niños y adolescentes sanos, considerándose un índice patológico inferior al propuesto en los adultos (superior a 5 MPES por hora de sueño en lugar de 15 MPES por hora) [1,2]. Aunque se han realizado múltiples trabajos identificando MPES en niños y adolescentes con SPI-EWE [5], existen muy pocos estudios considerando los nuevos criterios diagnósticos. En concordancia con estos nuevos criterios propuestos por el *International Restless Legs Study Group* (IRLSSG) de la *World Association of Sleep Medicine* (WASM), un estudio recientemente publicado propone establecer el punto de corte en 2 MPES por hora de sueño [6], teniendo en consideración que los MPES son extremadamente raros en niños y, cuando aparecen, lo hacen ligados a un trastorno comórbido (SPI-EWE, narcolepsia, medicación, etc.) [7].

En relación con el SPI-EWE, existe un incremento patológico de MPES durante estudios de una noche en un 65-77% de estos pacientes [2,3], por lo que son considerados un biomarcador de esta enfermedad [8]. En relación con los MPE durante la vigilia nocturna (MPEV), no existen datos suficientes que apoyen el establecimiento de un índice patológico [2], aunque la combinación del índice de MPEV durante el Test

de Inmovilización Sugerida (SIT) antes del episodio de sueño nocturno con la escala de disconfort proporcionan información válida para diagnosticar un SPI-EWE y para establecer la severidad y la respuesta al tratamiento [9-12].

Los MPES objetivados por los padres también están en relación con el TDAH y aparecen en 1 de cada 5 niños hiperactivos [13]. Cuando se realiza un polisomnograma por otro motivo, se ha demostrado que un 44% de los niños con más de 5 MPES por hora de sueño tienen rasgos de TDAH [14].

En cualquier caso, los MPES muestran una marcada variabilidad día a día y según la edad y etapa madurativa del paciente, recomendándose realizar estudios seriados. Se ha observado que los MPES disminuyen con la edad hasta los 18 años, a diferencia de lo que observamos en adultos [6,15], sugiriéndose la posibilidad de que exista una fisiopatología diferente [2].

TRASTORNO POR MOVIMIENTOS PERIÓDICOS EN EXTREMIDADES

Con frecuencia se registra un índice patológico de MPES durante los estudios de sueño realizados en niños por otras causas pero solo hablamos de un verdadero "trastorno" cuando los movimientos se acompañan de antecedentes familiares de SPI-EWE o MPES. Según la ICSD-3 [1], existe un trastorno por MPES (TMPES) en niños cuando se cumplen los criterios reflejados en la **Tabla 1**, con otras características que apoyan el diagnóstico de TMPES, como tener antecedentes de SPI-EWE, índice de MPES superior a 5/h o trastorno por MPES en familiares de primer grado [16].

FISIOPATOLOGÍA

Como ya se ha comentado en adultos, el papel de la dopamina y del hierro es fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad, también implicada en el SPI-EWE. Fenómenos de desinhibición suprasegmentaria podrían estar implicados en la generación de los MPES, con mayor excitabilidad a nivel espinal, probablemente provocada por disregulación dopaminérgica a nivel diencefaloespinal [17].

TRATAMIENTO

Si existe una causa subyacente, el mejor tratamiento es el abordaje de la patología que provoca los MPES.

a) Se debe revisar detalladamente el consumo de cafeína, chocolate, antihistamínicos y antagonistas de dopamina que pudiesen provocar los MPES.
b) El tratamiento farmacológico del TMPES en adultos se ha basado fundamentalmente en los agonistas dopaminérgicos y agonistas α2 [18]. Se han empleado levodopa/carbidopa, agonistas dopaminérgicos no ergolínicos (ropinirol y pramipexol), levodopa, benzodiacepinas (clonazepam) y antiepilépticos (gabapentina). Ninguno de ellos ha sido aprobado como tratamiento del TMPES en la población pediátrica aunque, en muchos casos, se han administrado con resultados terapéuticos satisfactorios, sin efectos adversos graves, efecto rebote ni fenómeno de aumento de los síntomas. Clonazepam es eficaz para reducir el número de MPES pero debe ser utilizado con cuidado en niños con sospecha de patología respiratoria.
c) Un consenso reciente, publicado en 2018, analiza la eficacia de los suplementos de hierro como tratamiento del SPI-EWE, concluyendo que no existen evidencias científicas suficientes para recomendar sistemáticamente este

tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con hierro oral durante 3 meses en estos niños y ferropenia y/o ferritina sérica inferior o igual a 50 µg/l, mejora la agitación nocturna [19]. Debe excluirse la existencia de una infección o inflamación subyacente (la ferritina sérica es un Reactante de Fase Aguda y puede enmascarar una deficiencia de hierro) y posibles contraindicaciones (gastritis, malabsorción de hierro oral, etc.), con el objetivo de aumentar esta cifra. Se aconseja tratamiento, preferentemente, con sulfato ferroso (200-325 mg repartidos en 2-3 dosis) asociado a vitamina C, con el fin de lograr una mejoría clínica y de los parámetros hematológicos en estos niños, con el mismo protocolo que el empleado en el SPI-EWE.

CONCLUSIONES

Los MPES son un hallazgo de carácter inespecífico y el índice de MPES no es suficiente para diagnosticar un SPI-EWE (cuyo diagnóstico es clínico y porque es menos sensible y específico de esta patología que en adultos), sino que solo sirve para identificar otro trastorno de sueño, el trastorno por MPES. Además, la repercusión en la calidad de vida y en el sueño es similar a la descrita en adultos, incluida la comorbilidad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders . 3rd ed. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine ; 2014 . Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. Sleep 2006;29:1183-7.

2. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. Sleep Med 2008;9:770-81.

3. Ferri R, Fulda S, Allen R, et al. on behalf of the International and European RestlessLegs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG), World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 Standards for Recording and Scoring Leg Movements in Polysomnograms Developed by a Joint Task Force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSS Gand EURLSSG), Sleep Medicine 2016;doi: 10.1016/j.sleep.2016.10.010

4. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013;14(12):1253-9

5. Ferri R, DelRosso LM, Aricò D, et al. Leg movement activity during sleep in school-age children and adolescents: a detailed study in normal controls and participants with restless legs syndrome and narcolepsy type 1. Sleep. 2018;41(4). doi: 10.1093/sleep/zsy010.

6. Picchietti M, Picchietti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol 2008;15:91-9.

7. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. Brain. 2008;131:902–17.

8. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al, on behalf of the International Restless Legs Syndrome Study Group Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance, *Sleep Medicine* (2014), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025

9. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord 2002;17:112–15.

10. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunkl E. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease). Sleep 2013;36:1101–9.

11. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Eur Neurol 2002;48:108–13.

12. Miano S, Esposito M, Foderaro G, Ramelli GP, Pezzoli V, Manconi M. Sleep-Related Disorders in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Preliminary Results of a Full Sleep Assessment Study. CNS Neurosci Ther. 2016;22(11):906-914.

13. Simakajornboon N. Periodic limb movement disorder in children. Paediatr Respir Rev. 2006;7 Suppl 1:S55-7.

14. Scholle S, Scholle HC. Leg movements and periodic leg movements during sleep in the development across childhood and adolescence from 1 to 18 years. Sleep Med 2014;15:1068-74.

15. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, et al. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. Sleep Med 2008;9:790-8.

16. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101–19

17. Zamarbide I, Rodríguez-Oroz MC, Alonso-Frech F, Obeso J. Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de los miembros durante el sueño. Temas de neurología. www.hpc.org.ar/images/revista/207. Volumen 4-Enero/Dic. 2001- Nº 1 y 2

18. Durmer JS, Quraishi GH. Restless legs syndrome, periodic leg movements, and periodic limb movement disorder in children. Pediatr Clin North Am. 2011;58(3):591-620.

19. Rulong G, Dye T, Simakajornboon N. Pharmacological Management of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Children. Paediatr Drugs. 2018;20(1):9-17.

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de TMPES en niños

a. Movimientos estereotipados y repetitivos en las extremidades (con idénticos criterios que en adultos, aunque con un intervalo más corto y variable en los niños) b. El índice de MPES superior a 5 por hora de sueño c. Los MPES provocan un trastorno de sueño clínicamente significativo o afectación en el rendimiento cognitivo, físico, social, ocupacional educativo, conductual o de otras áreas d. Los MPES no están provocados por otro trastorno de sueño, patología médica o psiquiátrica ni por un trastorno provocado por fármacos o tóxicos.

MPES: movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño; TMPES: trastorno por MPES.