

Enfermedades Neurodegenerativas Y Sueño

Dr. Oscar Sánchez Escandón
Médico Adscrito al Servicio de Neurología y
Neurofisiología del Centro Médico ABC, México
Adscrito a la Clínica de Trastornos de Sueño de la
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad
Iztapalapa

Los trastornos o enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo particular de alteraciones anatómo-funcionales del sistema nervioso central, que afectan diversas zonas del cerebro encargadas de la regulación de funciones como la coordinación motora, el equilibrio, los procesos de memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, entre otras (Tabla 1).

Frecuentemente, esta serie de procesos degenerativos, se asocia al envejecimiento, pero no es exclusivo de la edad avanzada, pues existen otros factores que influyen para su posible desarrollo, aún en etapas tempranas de la vida (Figura 1).

Resulta de particular interés, que también se vean afectadas estructuras que son esenciales para la adecuada ejecución de los mecanismos de integración del sueño y de la vigilia y, por esta razón, no son raros los signos y los síntomas asociados a alteraciones tales como hipersomnolencia, insomnio, o alteraciones del ciclo sueño vigilia, entre otros muchos síntomas.

TABLA 1. Principales Patologías Neurodegenerativas Clasificadas por su tipo de degeneración Molecular

SINUCLEINOPATÍAS	TAUPATÍAS	OTRAS
Enfermedad de Parkinson Demencia por cuerpos de Lewi Atrofia del múltiples sistemas Neurodegeneración por acúmulo de hierro Postraumática	Enfermedad de Alzheimer Demencia Fronto-Temporal Degeneración cortico-basal Parálisis supranuclear progresiva Parkinsonismo ligado al cromosoma 17 Complejo de Guam Parkinsonismo-Demencia Postraumática Niemann-Pick tipo C Síndrome de Down Panencefalitis esclerosante subaguda	Esclerosis Lateral Amiotrófica Ataxias Espinocerebelosas Enfermedad por priones

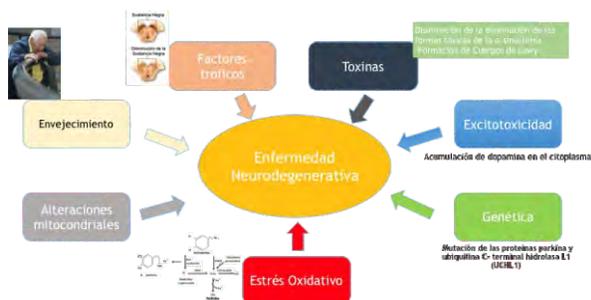


Figura 1. Etiología de las Enfermedades Neurodegenerativas

INTERRELACIÓN ENTRE SUEÑO Y NEURODEGENERACIÓN

Son múltiples los procesos que dan origen al deterioro neuronal estructural y funcional, que se relaciona con la integración de sueño y vigilia. Sin embargo, para fines de localización anatómo-funcional, éstos pueden englobarse en cuatro principales mecanismos:

a) Procesos de mantenimiento, limpieza y depuración de redes neuronales (depuración glimfática). Su falla progresiva promueve el acúmulo de desechos tóxicos que desnaturalizan el sustrato funcional por exceso de depósitos, por ejemplo, de alfa sinucleína o proteína tau. El acúmulo de estas sustancias tóxicas, se ve exacerbada durante la privación y restricción de sueño tanto aguda como crónica.

b) Afectación de los sistemas promotores de la vigilia (sistema orexina-hipocretina) condicionando desequilibrio en la promoción de la vigilia, ante incremento de sueño por deficiente producción de orexinas en el hipotálamo lateral y posterior, generando síntomas frecuentemente observados en pacientes que cursan con trastornos degenerativos y que son parecidos a cuadros de narcolepsia.

c) Disrupción en las redes neuronales promotoras de sueño, éstas más localizadas en las estructuras del tallo cerebral y el hipotálamo.

d) Fallas en la regulación del ciclo circadiano, provocado por reducción en la producción de melatonina por la glándula pineal, que genera cambios en los horarios de sueño y de vigilia.

Estas alteraciones pueden ocurrir de manera paralela o bien presentarse por estadios progresivos, hasta llegar a una grave disfunción global que marca la presentación mas severa de la enfermedad (Tabla 2) (figura 2).

TABLA 2. ALTERACIONES DE SUEÑO EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (tomado de Jagan 2017)

Tipo de Enfermedad	Datos Clínicos de Sueño comunes
Enfermedad de Parkinson	Dificultad para mantener el sueño Despertares 2 a 5 veces por noche Somnolencia excesiva diurna Fragmentación de sueño Parasomnias Trastornos respiratorios Trastorno conductual del sueño MOR
Demencia de cuerpos de Lewi	Trastorno conductual del sueño MOR Fluctuación del estado de alerta
Atrofia de Múltiples Sistema	Insomnio Trastorno conductu I del sueño MO Trastornos Respiratorios, estridor y apneas centrales
Enfermedad de Alzheimer	Alteraciones del Ritmo Circadiano Reducción del sueño MOR Despertares nocturnos Trastornos respiratorios

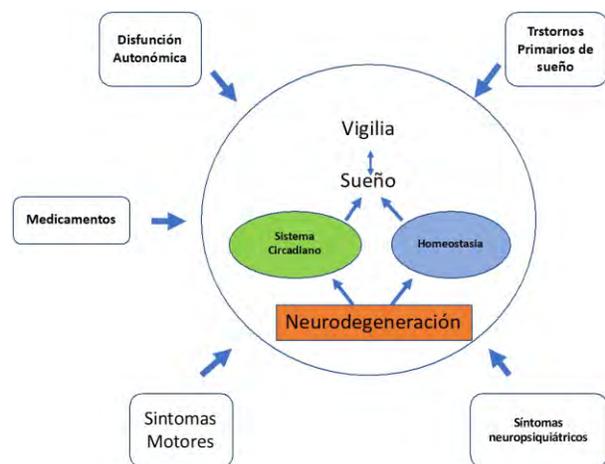


Figura 2. Modelo de disrupción de sueño-vigilia a partir de trastornos neurodegenerativos. Modificado y traducido de Sabra M Abbott, Aleksandar Videnovic 2016.

PRINCIPALES ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO Y LA VIGILIA.

Como hemos comentado previamente, existen una gran variedad de entidades clínicas que tienen como sustrato patológico procesos de degeneración neuronal funcional y anatómica, con serias repercusiones en los procesos de sueño y vigilia. Sin duda los dos grandes grupos más estudiados y con mayor incidencia y prevalencia son la Enfermedad de Parkinson (EP) y las Demencias, especialmente, la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia con cuerpos de Lewy.

Trastornos de sueño en la Enfermedad de Parkinson

Los trastornos de sueño son un problema frecuente en la enfermedad de Parkinson (EP), afectando entre el 60 y 98% de los casos. Estos trastornos alteran significativamente la calidad de vida de los pacientes incrementando la presencia de signos y síntomas que condicionan mayor deterioro.

Si bien la EP se ha reconocido como un padecimiento esencialmente motor, también y no en menor grado, se presenta con síntomas no motores, como son disfunción autonómica, trastornos del estado de animo, alteraciones cognoscitivas, dolor, trastornos gastrointestinales, alteraciones olfatorias, psicosis y especialmente alteraciones del sueño.

En la EP existe degeneración estructural tanto del sistema dopaminérgico, pero también del no dopaminérgico, involucrando estructuras que promueven vigilia, sueño no MOR y sueño MOR : el proceso degenerativo en la EP involucra a otros núcleos troncoencefálicos no dopaminérgicos directamente implicados en el sueño y la vigilia, como el locus coeruleus, el núcleo pedunculopontino y el rafe dorsal.

En la EP existe correlación entre las alteraciones del sueño y la reducción de neuronas (hasta 40%) en el hipotálamo lateral y posterior. Esto sugiere reducción de hipocretinas, promotoras de vigilia, similares a los presentes en la narcolepsia, aunque sin llegar a cataplejía. Algunos pacientes con EP presentan SOREM (subit onset of REM sleep), de forma similar a lo que ocurre en la narcolepsia.

Insomnio en la EP

Las manifestaciones como el insomnio, secundario a síntomas motores y no motores de la EP, pueden incluir los síntomas nocturnos motores, por reducción de vida media de los agonistas dopaminérgicos. Por otro lado, se ha observado que el temblor puede persistir

durante el sueño no MOR. Este temblor puede producir microdespertares. La rigidez puede persistir durante la noche, la bradicinesia impide una movilidad adecuada que se expresa como dificultad para darse la vuelta en la cama.

Somnolencia excesiva diurna (SED) en la EP.

La SED afecta entre 15 y 50% de los pacientes con EP. Existe fragmentación de sueño asociado a síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS), trastorno de movimientos periódicos de extremidades (TMPE), narcolepsia, dolor (calambres) y trastornos psiquiátricos muy frecuentes en estos pacientes.

Trastorno Conductual del sueño MOR (TCSM)

El TCSM afecta a un 30-40% de los pacientes con EP. Se define como una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica característica del sueño MOR. Existe aparición de episodios de descontrol conductual, generalmente muy violentos, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica propia de esta etapa del sueño ("una actuación de los sueños")

Estos pacientes refieren habitualmente ensoñaciones muy vívidas y frecuentemente se auto agreden o agreden al cónyuge. El 45% de los pacientes diagnosticados con TCDM, desarrollan una enfermedad neurodegenerativa después de un seguimiento medio de 11 años de iniciarse los síntomas.

Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) en EP.

El 20% de los pacientes con EP presentan apnea de moderada a intensa, a pesar de un índice de masa corporal normal. Se observan trastornos de músculos respiratorios por la rigidez y discinesias diafragmáticas, que condiciona cierre intermitente de la vía superior por movimientos anormales glóticos o supraglóticos, tanto por temblor tipo oscilación o por estridor durante episodios distónicos.

Trastornos de sueño en la Enfermedad de Alzheimer (EA)

En la Enfermedad de Alzheimer o demencia tipo Alzheimer, la fisiopatología del deterioro neuronal implica la formación de placas neuríticas (depósitos de péptido amiloide), así como de proteína Tau (Ovillos neurofibrilares), lo que condiciona pérdida de neuronas, particularmente del estroma cerebral, la neuroglia, encargada del soporte nutricional y depuración del parénquima. La EA es la primera causa de demencia irreversible en edad avanzada

La Incidencia de trastornos de sueño en la EA es de 25% en los casos leves a moderados y, hasta 50%, en casos severos. Las principales manifestaciones asociadas al sueño son agitación nocturna (delirio hipercinético), SAOS, despertares mayores y microdespertares, somnolencia excesiva diurna y trastornos del ritmo circadiano.

El deterioro progresivo en la EA está asociado precisamente a una mayor tasa de acúmulo de amiloide a partir del incremento en el número de despertares, especialmente en las etapas N1 de sueño, que puede observarse ante la disminución de husos de sueño y complejos K en el registro electroencefalográfico, sí como disminución de etapas N3 y sueño MOR

Trastornos de sueño en la Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL)

Este tipo particular de demencia, se caracteriza por la presencia de inclusiones citoplasmáticas que ahora conocemos como cuerpos de Lewy (CL) en la sustancia nigra del mesencefalo cerebral. Las características clínicas de DCL incluyen alucinaciones, fluctuaciones cognitivas y demencia en el contexto de trastornos motores característicos de parkinsonismo. Las alteraciones cognoscitivas son frecuentes con predominio de disfunción ejecutiva y visoespacial, pero escasa alteración de la memoria en las primeras etapas, aunque deterioro variable en la evolución de la

enfermedad (Golimstok 2017).

Es frecuente la presencia de SED, trastornos de inicio y continuidad de sueño, trastornos de movimiento nocturno, disminución en la eficiencia de sueño, incremento en ronquido y SAOS, así como de SMPE, Síndrome de piernas inquietas y TCSMOR.

Conclusiones

Son múltiples los factores que condicionan la aparición y la evolución de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, sin embargo, queda claro que la relación con el sueño es muy intensa. Por un lado, las propias enfermedades se acompañarán de trastornos de sueño y, por otro lado, las deficiencias en la calidad de sueño parecen acelerar el proceso degenerativo, de tal manera que poner atención en la corrección de los trastornos de sueño, puede modificar la curva de evolución de la enfermedad y ofrecer una mejor calidad de vida en estos pacientes.

LECTURAS SUGERIDAS:

1. Abbott S, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. *Nature and Science of Sleep*. January 2016 Vol 2016:8 pages 55-61.
2. B. F. Boeve et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007, 130, 2770-2788.
3. Fronczek, Rolf, Sebastiaan Overeem, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007, 130, 1577- 1585.
4. Golimstok, Ángel, Actualización en enfermedad con cuerpos de Lewy. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires* 2017; 37(3): 105-111 .
5. Iranzo, Alex. El trastorno de conducta durante el sueño REM Vigilia-Sueño. 2006;18(2):81-7.
6. Jagan A Pillai. Sleep and Neurodegeneration: A Critical Appraisal. *Chest* 151(6) · January 2017.
7. Justin J et al. Walking the tightrope: Poteostasis and neurodegenerative disease. *Journal of neurochemistry* |2016 137 489-505.
8. Katsuno, Masahisa et al. Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J. Med. Sci.* 80. 289-298, 2018 .
9. Kurt A Jellinger. Neuropathology of Dementia Disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2014, 4:1 .
10. Mak Adam Daulatza. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *Journal of Neuroscience Research*. Volume93, Issue12. December 2015. Pages 1778-1794.
11. Musiek, Erik S. Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: Cause and effect?. *Frontiers in Pharmacology*. February 2015 Volume 6 Article 29 .
12. Wang, Min Li, Li, Jiang-Hong Liu, Shu-Qin Zhan. Relationships between Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Diseases: Clinical Assessments, Biomarkers, and Treatment. *Chinese Medical Journal* April 20, 2018 Volume 131 Issue 8.