

MESA REDONDA
Sistema nervioso y sueño
Moderador: J. Santamaría

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS INFANTILES Y SUEÑO

**F. Mulas^{a,b}, I. Pitarch Castellano^c,
S. Hernández Muela^a y M. Téllez de Meneses^b**

^aInstituto Valenciano de Neurología pediátrica INVANEP.

^bServicio Neuropediatría Hospital La Fe. Valencia.

^cUnidad Neuropediatría Hospital de La Ribera. Alcira. Valencia. España.

Correspondencia: F. Mulas. Instituto Valenciano Neurología Pediátrica (INVANEP). Artes Gráficas, 23, bajo. 46010 Valencia. España. Correo electrónico: fmulasd@meditex.es

INTRODUCCIÓN

La relación entre los problemas de índole neurológico y los trastornos del sueño desde la primera infancia tiene gran importancia, ya que ésta es una etapa de maduración y de neurodesarrollo. A continuación, analizaremos los trastornos del sueño que asocian los niños con diversas enfermedades neurológicas, como la parálisis cerebral infantil (PCI), los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). No revisaremos otras afecciones relevantes asociadas, como la cefalea, la epilepsia o las enfermedades neurodegenerativas, que se tratarán aparte.

Debemos destacar que, en la evaluación de cualquier problema infantil, y más aun si se asocia a los síntomas como apatía, bajo rendimiento escolar, cansancio, debilidad, hiperactividad, trastornos de comportamiento, trastornos del crecimiento, etc., es muy importante hacer la pregunta, que a veces olvidamos, de “¿cómo duerme el niño?”, quizás de la respuesta obtengamos la clave para una mejor resolución del problema.

PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La expresión *PCI* originariamente usada por Sir William Osler, en 1889, describe un grupo de síndromes con defectos motores no progresivos, resultado de alteraciones o lesiones del sistema nervioso central en las etapas iniciales del desarrollo¹. La PCI es la forma más prevalente de alteración motora crónica en niños y su frecuencia continúa siendo alarmante. Aunque en las últimas décadas la tasa de asfixias neonatales ha descendido enormemente, gracias a la labor conjunta de obstetras y pediatras, se ha asistido a un aumento del índice de prematuridad, pero además, la supervivencia de los recién nacidos pretérmino sigue aumentando, y se admiten progresivamente cifras menores de peso y edad gestacional como límite de viabilidad. Así, los avances médicos y técnicos en los cuidados de los recién nacidos pretérmino determinan que progresivamente nos enfrentemos a una serie de secuelas de carácter neurológico y neuropsicológico que anteriormente no se había descrito.

El síndrome asfíctico produce una alteración diferente, según se trate de un recién nacido a término (RNT) o pretérmino (RNPT)²: a) *lesión cerebral tipo a término* (lesión de los ganglios basales, del tálamo bilateral, leucomalacia subcortical, encefalomalacia multiquística), y b) *lesión cerebral tipo pretérmino* (leucomalacia periventricular [LPV] y porencefalia posthemorrágica).

Esta diferenciación se relaciona con las particularidades anatómicas y fisiológicas que sólo posee el cerebro pretérmino, y que pueden resumirse fundamentalmente en 3 puntos:

1. Disposición de territorios arteriales. Las áreas hipovascularizadas (“de riesgo”) corresponden a la sustancia blanca periventricular.
2. Existencia de la matriz germinal. Localizada entre las semanas 26 y 32 en el área subependimaria por encima y por dentro del núcleo caudado. Hipervascularizada por capilares con apenas pared endotelial, involuciona y prácticamente no existe en la semana 34.

3. Autorregulación. En el adulto existe un mecanismo de autorregulación cerebral por el que se mantiene el flujo con independencia de las fluctuaciones sistémicas. En el recién nacido esta capacidad de autorregulación sólo se cumple para determinados valores de presión sistémica. En el prematuro el segmento de seguridad es mucho más estrecho.

La LPV es la causa más importante de PCI en los niños prematuros. Es una lesión cerebral de origen vascular hipoxicoisquémico producida por infarto en las áreas limítrofes periventriculares situadas entre las arterias profundas ventriculofugales y las penetrantes ventriculopetales, y que ocurre de forma característica en la sustancia blanca periventricular del cerebro inmaduro^{3,4}. Se asocia con secuelas motoras, visuales y/o secuelas cognitivas. Y es responsable del 72-90% de diplejías espásticas^{4,5,6}.

No obstante, se ha observado que las lesiones típicas del pretérmino también pueden verse en algunos a término^{2,5,7,8}, probablemente con origen intrauterino; en cambio, las lesiones del a término no se presentan en los pretérminos².

La ecografía cerebral^{3,9}, por su facilidad de uso y la proximidad al neonato ingresado en la UCI, es una técnica de elección, tanto para el diagnóstico temprano como para el seguimiento de neonatos con riesgo neurológico. Muchos casos de LPV ocurren en niños con relativo buen curso clínico y son detectados por los cribados ecográficos practicados¹⁰. De ahí la importancia de la ecografía cerebral en los niños de riesgo, puesto que el 44% de los niños con LPV presenta una exploración neurológica completamente normal al ser dados de alta de la sección de neonatología¹¹. Sin embargo, la resonancia magnética (RM) cerebral parece ser la técnica de elección para el diagnóstico tardío, ya que es más sensible que la tomografía axial computarizada (TAC) en la detección de lesiones en las áreas limítrofes de territorios arteriales de sustancia blanca¹².

Costello et al¹³ concluyen, tras el estudio de 171 grandes prematuros, evaluados por ecografía posnatal, y posteriormente a los 4 años mediante tests cognitivos, que existe una “correlación altamente significativa entre el aspecto ultrasonico del cerebro y las alteraciones neurológicas, pero no con las alteraciones cognitivas”. Es decir, no hay evidencias de que las alteraciones cognitivas puedan predecirse en los grandes prematuros sin alteración neurológica.

Cada año, en Estados Unidos nacen aproximadamente 50.000 niños con un peso inferior a 1.500 g; aproximadamente el 85% sobrevive. De éstos el 5-15% manifiesta una diplejía espástica, y entre el 25-50% presenta dificultades del desarrollo, particularmente en el contexto de la escuela¹³.

Con el abordaje multidisciplinario en edades tempranas podemos disminuir las discapacidades y mejorar la calidad de vida de estos niños con PCI, y se debe dar al respecto toda la información precisa, referente a las actividades de la vida diaria y, sobre todo, en los aspectos relacionados con el sueño, función fisiológica en la que el niño invierte más horas. Los padres deben saber que el sueño se regulariza más tarde que en el niño normal, entre los 16 y los 28 meses, según la gravedad de las lesiones¹⁵, y existe una perturbación en la organización cíclica del sueño y de la vigilia con un patrón sueño-vigilia irregular. Son comunes las dificultades para conciliar el sueño, el sueño fragmentado, y los despertares con llanto y angustia. Se recomienda la posición su-

pina o de lado para evitar la muerte súbita, los aparatos ortopédicos para prevenir contracturas o deformidades y medidas físicas relajantes, como el baño y el masaje, que pueden complementarse, en caso necesario, con medidas farmacológicas, todo ello con el fin de conseguir un sueño adecuado.

Cuando se estudia a niños con lesiones en la corteza cerebral se observan modificaciones de los grafoelementos típicos del sueño. Los husos del sueño, las ondas agudas del vértez y los complejos K son escasos o nulos¹⁶. En los casos graves será casi imposible diferenciar las etapas del sueño, e incluso diferenciar la vigilia-sueño en el electroencefalograma (EEG). En cambio, en las lesiones extrapiramidales¹⁷ encontramos abundantes husos de sueño de localización difusa y de gran voltaje (200-400 µV).

Connell et al¹⁸ realizaron un estudio de monitorización EEG continua en 31 pretérminos, con lesiones ecodensas periventriculares. En su evolución, 12 casos desarrollaron lesiones quísticas; 8, lesiones de hiperecogenicidad perivenricular sin evolución quística; 4, lesiones de leucomalacia subcortical, y 19, lesiones que se resolvieron. Los resultados fueron concluyentes: los niños con leucomalacia subcortical presentaron un EEG más gravemente deprimido y tuvieron el peor desarrollo, pero en los 19 niños en los que las lesiones se resolvieron, 3 de ellos presentaron anormal registro electroencefalográfico y, en consecuencia, estos 3 casos, pese a haberse resuelto las lesiones, presentaron un desarrollo anormal. Por tanto, “un registro EEG anormal predice la gravedad y el pronóstico de las lesiones, a menudo antes que pueda verse en la ecografía”¹⁸.

Los mismos autores posteriormente presentaron otro estudio prospectivo¹⁹ con 275 niños, RNPT y RNT, con alto riesgo neurológico (malformaciones del sistema nervioso central [SNC], asfixia perinatal, distrés respiratorio, sepsis, alteraciones metabólicas, VIH o LPV). Se realizó monitorización EEG durante 24-48 h en las primeras 72 h de vida, y se repitió cada 2-4 semanas, mientras permanecían en la unidad de neonatos. Posteriormente se evaluaron neurológicamente y con la escala de desarrollo mental cada 6-24 meses. Veintitrés niños presentaron un registro normal, en 20 niños el EEG estaba alterado pero sin paroxismos y 55 niños presentaban EEG con paroxismos, aunque sólo 12 de ellos presentaban crisis. Por tanto, se llegó a la conclusión de que “un neonato con un registro electroencefalográfico con paroxismos, presente o no signos clínicos, asociará graves lesiones cerebrales y cursará con alteración clínica del desarrollo”¹⁹.

TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL DESARROLLO

Según la clasificación DSM-IV se incluyen dentro de los TGD, o trastornos del espectro autista:

- Trastorno autista.
- Trastorno de Rett.
- Trastorno desintegrativo infantil.
- Trastorno de Asperger.
- Trastorno generalizado del desarrollo, no especificado en otro lugar.

Son trastornos graves del desarrollo que comparten tres grupos de manifestaciones:

1. Alteraciones cualitativas en la interacción social recíproca.
2. Alteraciones cualitativas de la comunicación.
3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivas, repetitivas y esteriotipadas.

La prevalencia de los trastornos del espectro autista es de 10-20 casos por 10.000, siendo la relación niño niña de 3-4:1. Para el trastorno autista existe una prevalencia estimada de 4-5 casos por 10.000, porcentaje superior al de otras enfermedades pediátricas, como la diabetes tipo 1, el cáncer o el síndrome de Down.

En el diagnóstico de los niños con trastornos del espectro autista se implican 2 ámbitos asistenciales: el primero, la atención primaria, con la detección de anomalías en el desarrollo, especialmente del área del lenguaje (ausencia de balbuceo a los 12 meses, ausencia de palabras sueltas a los 16 meses y ausencia de frases simples a los 24 meses), y el segundo, la atención especializada en neurología infantil, que implicaría el diagnóstico, según los criterios DSM-IV, además del estudio de déficit somatosensoriales y cognitivos, alteraciones conductuales, y trastornos del aprendizaje. Dado que no existe ningún marcador biológico en los niños con TGD, las exploraciones complementarias (neuroradiológicas, neurofisiológicas, genéticas y metabólicas) van encaminadas a detectar alguna condición médica que pueda considerarse etiológica²⁰. El rendimiento diagnóstico se estima en un 5%, pero aportarán información sobre el origen del proceso, el pronóstico, el tratamiento, si los hay, y el consejo genético.

La Academia Americana de Neurología publicó una guía clínica sobre el cribado y diagnóstico del autismo²¹, en la que el rendimiento diagnóstico de las pruebas neuroimagen es nulo, por lo que no se justifica su práctica sistemática, salvo en los casos en que, por anamnesis o exploración física, se sospeche alteración estructural en el SNC. El estudio metabólico únicamente se recomienda en los casos sugestivos de metabolopatía, es decir, en que asocien letargia, vómitos cílicos, convulsiones precoces, dismorfias o retraso mental. En cambio, se indica realizar de forma sistemática un estudio citogenético y un estudio molecular X-frágil en todos los casos que asocien retraso mental o en los que éste no pueda descartarse.

Los estudios neurofisiológicos deben formar parte de la rutina diagnóstica de los niños con trastornos del espectro autista. Los potenciales evocados para descartar déficit sensorial y la electroencefalografía, especialmente en los casos en que se observa un patrón regresivo en su evolución clínica. La prevalencia de epilepsia en niños autistas es de un 7-14% y en la edad adulta llega hasta un 20-35%²². Un tercio de los autistas experimentan un cuadro regresivo en edades tempranas, sobre los 2-3 años. Además, en un 10% de los pacientes con autismo se encuentran alteraciones electroencefalográficas del tipo del Landau-Kleffner, o estado epiléptico con punta-onda lenta durante el sueño lento, y se correlaciona con patrones regresivos en la evolución clínica²².

Tras una revisión bibliográfica sistemática de los trabajos realizados en los últimos 25 años²³, podemos clasificar los trastornos del sueño en el autismo infantil en 3 tipos:

- Inmadurez del sueño: registro polisomnográfico desestructurado, que muestra una correlación negativa con el grado de desarrollo.

- Alteraciones funcionales del sueño: la dificultad para dormir y el despertar precoz son las alteraciones observadas con más frecuencia en diversos estudios.
- Alteraciones paroxísticas: las descargas epileptiformes son las más frecuentes, sin que necesariamente vayan unidas a episodios críticos, aunque podrían tener relación con las alteraciones del lenguaje y con la patogenia del trastorno autista.

Los niños con espectro autista muestran una reducción en el número de ciclos de sueño; son niños que tienden a dormir menos horas que el grupo control, aunque con una mayor profundidad tras el primer tercio de la noche, por un incremento de las fases más lentas, pero no del sueño REM²⁴. No se detectaron crisis epilépticas, pero el 66% presentó paroxismos tipo punta-onda o polipunta-onda con un predominio frontal (43%).

En el estudio polisomnográfico del síndrome de Asperger²⁵, se observa que estos pacientes presentan dificultades para iniciar y mantener el sueño.

En cuanto al síndrome de Rett, también se observan alteraciones en la estructura interna del sueño. En un 66% de pacientes hallamos un sueño fragmentado, con múltiples despertares que lo interrumpen y disminuyen su eficiencia²⁶.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

El DSM-IV²⁷ define este síndrome como: “un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad/impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar”.

En nuestro medio se estima una incidencia de un 5%. Con proporciones varón/mujer hasta de 9:1, que tiene una explicación bioquímica en la concentración dopamina-serotonina, superior en los varones y muy relacionada con la actividad motriz. Se pueden diferenciar 3 subtipos^{28,29}:

- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención (TDAH/I), cuyo déficit principal es la lentitud en el procesamiento de la información, en particular, cuando se presenta auditivamente. Se produce un compromiso del estado de alerta, de la atención sostenida y selectiva. En cuanto a su comportamiento social, son más pasivos, tienen un conocimiento social limitado, aunque no muestran problemas de control emocional.
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo (TDAH/H-I): más del 80% asocian problemas de conducta, con escaso control de impulsos de espera y de interferencia, aunque comparados con controles normales no difieren en el grado del aprendizaje ni en problemas de internalización.
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado (TDAH/C): es el subtipo que presenta mayor gravedad, ya que se afectan tanto el comportamiento como el aprendizaje. Además, tienen un riesgo superior de dificultades significativas en el ajuste personal y social.

Por otro lado, estos niños presentan trastornos comórbidos, con una incidencia superior a la esperada por el azar³⁰, como los trastornos del lenguaje, las dificultades del apren-

dizaje, los problemas perceptivo-motores, los trastornos de conducta, la baja competencia social, el trastorno oposicionista-desafiante, los trastornos de ansiedad y los trastornos por tics.

El tratamiento de los niños con TDAH se basa actualmente en 3 pilares, que se complementan³¹: el farmacológico (psicoestimulantes), el conductual (intenta manipular las contingencias ambientales) y el cognitivo-conductual (se combina con el anterior para potenciar el autocontrol).

Los niños TDAH tienen más problemas del sueño cuando son comparados con controles normales³²⁻³⁴: dificultades en la conciliación del sueño, fragmentación del sueño con múltiples despertares, alto porcentaje de parasomnias (sonambulismo, enuresis, bruxismo), mayor porcentaje de sueño lento y menor de sueño REM y, en definitiva, menor eficiencia del sueño. Por tanto, los niños con TDAH tienen un sueño inestable, un déficit de sueño resultado de una disfunción cerebral, que va ligado a los problemas conductuales y de aprendizaje, y que va a mejorar también con el tratamiento con metilfenidato.

A continuación, señalaremos las conclusiones del mayor estudio polisomnográfico sobre niños TDAH, publicado recientemente por el Grupo de Neurofisiología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza³⁵, donde se incluyó a 48 niños:

- Latencia del sueño: no existen diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.
- Número de despertares intermitentes: se encuentran diferencias significativas solamente en el grupo de 6-7 años de edad. En cambio, en todos los grupos se observa un aumento en los minutos que están despiertos respecto al grupo control.
- Tiempo total y eficiencia del sueño: es menor en el grupo TDAH, con una diferencia estadísticamente significativa.
- Sueño no REM: disminución significativa de las fases 1 y 2, y aumento del sueño lento a expensas de la fase 3; en cambio, en la fase 4 no se detectan diferencias significativas.
- Sueño REM: aumento de la latencia en todos los intervalos de edad, pero es especialmente significativo a partir de los 10 años. Disminución del porcentaje REM y del número de fases REM en los menores de 12 años.
- Descargas epilépticas focales benignas (DEFB) en la infancia: se observan actividad punta-onda de localización occipital, temporal o frontal en un 1,2-1,6% de niños normales, sin que tengan repercusiones clínicas; en cambio, en los niños TDAH el porcentaje se eleva a un 16,7%, por lo que deberíamos plantear si realmente influyen en el aprendizaje y en los problemas del comportamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osler W. The cerebral palsies of children: a clinical study for the infirmary for nervous diseases. Philadelphia: Blakiston, 1889.
2. Okamura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. I: correlation with gestational age at birth. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:363-8.
3. Grant EG. Sonography of the premature brain: intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia. *Neuroradiology* 1986;28:476-90.
4. Wiklund LM, Flodmark O, Uverbrant P. Periventricular leukomalacia: a common CT finding in full-term children with congenital hemiplegia. *Neuroradiology* 1991;33(Suppl):248-50.
5. Krägeloh-Mann I, Hagberg B, Petersen D, et al. Bilateral spastic cerebral palsy: analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:379-97.
6. Hagakawa K, Kanda T, Hashimoto K, et al. MR imaging of spastic diplegia. The importance of corpus callosum. *Acta Radiol* 1996;37:830-6.
7. Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, O'Gorman AM. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol* 2000;23:155-9.
8. Mulas F, Smeyers P, Téllez de Meneses M, Menor F. Leucomalacia periventricular: secuelas neurológicas, radiológicas y repercusiones neuropsicológicas a largo plazo. *Rev Neurol* 2000;31:243-52.
9. Marcos de Paz LM, Miralles M, Mira C, Pallas CR, Mateos F, Jabón A. Leucomalacia periventricular: estudio ecográfico en 18 casos. *Radiología* 1989;31:173-7.
10. Pelman J, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
11. Bauder FH, Von Siebenthal K, Bucher HU. Ultrasonically established cystic periventricular leukomalacia (LPV): incidence and associated factors in Switzerland 1995-1997. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204:68-73.
12. Van Bogaert P, Baleriaux D, Christophe C, Szliwowski HB. MRI of patients with cerebral palsy and normal CT scan. *Neuroradiology* 1992;34:52-6.
13. Costello AML, Hamilton PA, Baudin J, Townsend J, Bradford BC, Stewart AL, et al. Prediction of neurodevelopmental impairment at four years from brain ultrasound appearance of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:711-22.
14. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant- current concepts. *Prev Med* 1994;23:638-45.
15. Papazian O, Alfonso I. Rehabilitación motora de los niños con parálisis cerebral. *Rev Neurol Clin* 2001;2:236-48.
16. Okawa M, Sasaki H. Sleep disorders in mentally retarded and brain-impaired children. En: Guillemainault, C, editor. *Sleep and its disorders in children*. New York: Raven Press, 1987; p. 269-90.
17. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography, neurological and psychiatric disorders*. Reading: Addison-Wesley, 1964; p. 165-98.
18. Connell J, Oozeer R, Regev R, De Vries LS, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. *Arch Dis Child* 1987;62:1019-24.
19. Connell J, Oozeer R, De Vries L, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child* 1989;64: 452-8.
20. Tomás-Vila M. Rendimiento del estudio diagnóstico del autismo. La aportación de la neuroimagen, las pruebas metabólicas y los estudios genéticos. *Rev Neurol* 2004;38(Supl 1):S15-20.
21. Filipek PA, Accardo MD, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH. Practice parameter: screening and diagnosis of autism. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000;55:468-79.
22. Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 2003;337:97-104.
23. Abril B, Méndez M, Sanz O, Valdizán JR. El sueño en el autismo infantil. *Rev Neurol* 2001;32:641-4.
24. Valdizán JR, Abril B, Méndez M, Pablo MJ, Sanz O. Autismo infantil y sueño. *Rev Neurol* 2002;34:1101.

25. Godbout R, Bergeron C, Limoges E, Stip E, Mottron L. A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *Neuro Repost* 1999;11:127-30.
26. Quine L. Sleep problems in children with mental handicap. *J Ment Defic Res* 1991;35:269-90.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington: APA, 1994.
28. Maegden JW, Carlson CL. Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *J Clin Child Psychol* 2000;29:30-42.
29. Etchepareborda MT. Evaluación y clasificación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol Clin* 2000;1:171-80.
30. Roselló B, Amado L, Bo RM. Patrones de comorbilidad en los distintos subtipos de niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol Clin* 2000;1:181-92.
31. Mulas F, Roselló B, Smeyers P, Hernández S. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: actualización diagnóstica y terapéutica. *Actualidad en TDAH*. Barcelona: Laboratorios Rubió, 2002; Vol. 2.
32. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:637-46.
33. Platon MJ, Vela A, Espinar J, Kales S. Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder children. *J Neurosci* 1999;53:87-101.
34. Gruber R, Sadeh A, Ravic A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:495-501.
35. Bernal-Lafuente M, Valdizán JR, García-Campayo J. Estudio polisomnográfico en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004;38(Supl 1):S103-10.

CEFALEA Y SUEÑO

Juan A. Pareja

Servicio de Neurología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

CEFALEA EN RACIMOS (CR)

La CR se caracteriza por la presencia de ataques de un dolor de gran intensidad en la región orbitaria unilateral, acompañados de signos vegetativos oculofaciales ipsilaterales (lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea o taponamiento nasal). Los ataques son de breve duración (15-180 min) y recurren una o 2 veces diarias, durante los períodos sintomáticos.

La CR es un ejemplo de trastorno cronobiológico. Los períodos sintomáticos ("racimos") tienden a presentarse una o 2 veces por año, y en las fases activas los pacientes sufren varios ataques diarios, con una puntualidad asombrosa y con predominio nocturno.

Una alteración cíclica de los mecanismos centrales que regulan los ritmos biológicos endógenos podría explicar el patrón temporal de la CR. De hecho, el pico de secreción de melatonina (expresión directa de la actividad del marcapasos circadiano) se encuentra bajo, y además adelantado, durante las fases sintomáticas de la CR, en comparación con los controles. Esto indica que el hipotálamo (núcleo supraquiasmático) es determinante en la fase preparatoria de los

ataques. Recientemente se ha demostrado que durante los ataques de CR existe una activación del hipotálamo ipsilateral al lado sintomático.

Los ataques de la CR presentan incluso un ritmo ultradiano, si se considera su estrecha relación con los períodos de sueño REM, cuya relación con los ataques de CR podría obedecer a varios mecanismos. La hipoventilación y/o el síndrome de las apneas del sueño (SAS) podrían teóricamente desempeñar un papel en la declaración nocturna de los ataques. Una incidencia aumentada de apneas del sueño en la CR episódica, la tendencia de los pacientes a sufrir ataques a gran altitud (con baja presión de oxígeno) y la respuesta terapéutica a la oxigenoterapia apoyan esta hipótesis.

Durante los episodios de apnea, la hipoxia resultante (y quizás la hipercapnia) podrían generar o facilitar los ataques. Sin embargo, en pacientes afectados de CR, la disminución experimental de la saturación de oxígeno hasta del 80%, mediante inhalación de nitrógeno, no provoca ataques.

Durante las fases sintomáticas, y antes de los ataques, los pacientes con CR hiperventilan. Kudrow postuló que, en estos pacientes, durante la fase sintomática se produce desde el hipotálamo una inhibición de la actividad de los quimioceptores, resultante en una disminución de las respuesta ventilatoria a los cambios gasométricos durante el sueño: el cuerpo carotídeo sería relativamente insensible a los cambios de oxígeno en sangre. Por ello, la hipoxemia, ligada a las anomalías respiratorias en REM, sería muy marcada, lo que desencadenaría los ataques. Cuando finalmente el cuerpo carotídeo responde a la hipoxemia, lo hace de manera exagerada (¿hipersensibilidad de denervación?) y, por ello, se produce la hiperventilación.

Sin embargo, el estudio de la actividad quimioceptora en la CR no parece apoyar esta hipótesis. Por una parte, la respuesta ventilatoria a la hipoxia transitoria en los pacientes afectos de CR es normal y comparable a los controles. Por otra, el estudio de la respuesta ventilatoria a una sola inhalación de aire con carbónico al 13% provoca un aumento de frecuencia respiratoria similar en pacientes con CR y en controles. Estos estudios indican que, en la CR, la respuesta de los quimioceptores a la hipoxia y la hipercapnia son normales. Por consiguiente, parece que la hipoxia es insuficiente para provocar el ataque, y que otros factores ligados con el sueño REM son determinantes. Sin embargo, ello no explicaría la producción de ataques durante el día. Es posible que el sueño REM conlleve unos períodos de vulnerabilidad, y que determinadas condiciones ligadas a éste se reproduzcan tanto en sueño como en vigilia.

HEMICRANIA PAROXÍSTICA CRÓNICA (HPC)

Este síndrome comparte con la cefalea en racimos la localización orbitaria, la gran intensidad del dolor y los acompañamientos vegetativos oculofaciales. Sin embargo, en la HPC los ataques son más breves y más frecuentes que en la CR y, característicamente, responden de forma prodigiosa a la indometacina. Los ataques de HPC no tienen preponderancia horaria y se distribuyen de forma homogénea durante el día y la noche.

CEFALEA HÍPNICA

Se caracteriza por la presencia de ataques de dolor que despiertan al paciente del sueño. Típicamente ocurre en personas de más de 50 años de edad. El dolor suele ser moderado, bilateral, de 15 a 180 min de duración. La cefalea puede acompañarse de náuseas, fotofobia o audiofobia. Los ataques (uno o varios) acontecen sólo por la noche y recurren con una frecuencia mayor de 15 veces al mes.

TROCLEÍTIS

La trocleítis es la inflamación de la región troclear y supratroclear, concretamente de la polea del músculo oblicuo superior. Este proceso se caracteriza por el dolor en el ángulo interno de la órbita que se exacerba típicamente con las excursiones oculares verticales (las que demandan la acción del músculo oblicuo superior). Además, existe una clara hipersensibilidad por palpación de la región troclear.

El cuadro clínico típico es el de una cefalea de larga evolución, con dolor moderado-intenso centrado en el ángulo interno de la órbita y con exacerbaciones inducidas por situaciones de ejercicio ocular vertical: leer, hacer punto, trabajar en el ordenador, ver la televisión, etc. No hay acompañamientos vegetativos oculofaciales. El dolor nocturno es relativamente frecuente. Probablemente los movimientos oculares rápidos del sueño REM puedan precipitar el dolor y despertar a estos pacientes del sueño.

ABSTINENCIA DE ANALGÉSICOS Y ERGOTAMÍNICOS

En los últimos años se ha producido un fenómeno de consumo masivo de analgésicos y ergotamínicos para el tratamiento de la migraña, y la cefalea tensional, entre otras. Este hábito nocivo responde a una conducta de automedicación y una carencia de control médico de la terapia. El resultado es la aparición de cefaleas de rebote y la perpetuación del problema, lo que desemboca típicamente en un dolor crónico, de abordaje terapéutico más complicado que el original. Precisamente, la cefalea de rebote nocturna aparece como consecuencia de la abstinencia relativa de la última dosis de analgésico o ergotamínico.

HIDROCEFALIA Y NEOPLASIAS INTRACRANEALES

Típicamente tienen un curso crónico, progresivo, alcanzan el dolor máximo por la mañana, al despertar, se exacerban por maniobras de Valsalva y la inclinación de la cabeza y el torso hacia delante, y se acompañan de náuseas y vómitos, y sintomatología focal neurológica.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS NOCTURNOS

Las cefaleas nocturnas o matutinas tempranas son más frecuentes en síndromes de hipoventilación que en el SAS. En estos casos, la hipoxia y/o la hipercapnia podrían ser responsables de la sintomatología. Dado que estas cefaleas empeoran con la oxigenoterapia, se supone que para el desa-

rrollo del dolor es necesario un cierto grado de hipercapnia. Clínicamente estas cefaleas cursan con dolor impreciso, bilateral, sin acompañamientos, fácilmente revertido mediante la corrección del trastorno ventilatorio.

CEFALEA CERVICOGÉNICA

El dolor originado en el cuello puede percibirse en la región occipital y, con frecuencia, extenderse también a la región frontal. Es un dolor unilateral y se acompaña de signos y síntomas que apunta a su origen cervical: suele existir hipersensibilidad por palpación en el plano nucal, restricción de la motilidad cervical hacia el lado sintomático y alivio sustancial o completo tras la infiltración del nervio occipital mayor o la raíz C2 ipsilaterales. Característicamente, determinados movimientos cervicales o la presión sobre estructuras cervicales o nucales sensibles pueden precipitar la sintomatología. Una postura inoportuna durante el sueño puede (suele) desencadenar dolor nocturno.

EXPLOSIÓN CEFÁLICA

Esta sensación no dolorosa, súbita e instantánea, acontece en los períodos de adormecimiento. Es un trastorno benigno que probablemente representa un prolegómeno del sueño (*sleep start*).

BIBLIOGRAFÍA

Headache Classification Subcommittte of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.

SUEÑO Y EPILEPSIA

J. Salas-Puig^a, V. de la Vega^a, J. Riera^a, L. Benavente^a y F. Villanueva^b

^aServicio de Neurología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

^bSección de Neurofisiología Infantil. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Correspondencia: J. Salas Puig. Sacramento, 15-B, 5.^o A. 33008 Oviedo. España. Correo electrónico: jsalasp@meditex.es

RESUMEN

La relación entre las crisis epilépticas y el sueño es conocida desde la Antigüedad. El sueño es el factor activador más importante de la actividad eléctrica cerebral y, por ello, el estudio electroencefalográfico durante el sueño es un arma fundamental para el correcto diagnóstico sindrómico de las epilepsias. El sueño no REM favorece la actividad paroxística, tanto focal como generalizada. Durante el mismo existe una tendencia a la difusión de los paroxismos electroencefalográficos. En el sueño REM hay una tendencia a la localización de la actividad paroxística. En la denominada epilepsia morfeica sólo ocurren las crisis durante el sueño. Hay pacientes cuyas crisis se producen casi exclusivamente al despertar (la mayoría de los casos de epilepsia mioclonica juvenil).

Palabras clave: Epilepsia. Sueño. Estudios polisomnográficos. Epilepsia morfeica.

UTILIDAD DEL ELECTROENCEFALOGRAAMA DURANTE EL SUEÑO EN EL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

En los años sesenta se descubrió que, durante el sueño, existía una activación de la actividad paroxística electroencefalográfica. Su aplicación al diagnóstico de las epilepsias fue relevante y desde entonces se utilizan los estudios poligráficos durante el sueño en la mayoría de laboratorios de electroencefalograma (EEG) del mundo.

Se discute si simplemente la privación de sueño favorece la aparición de la actividad paroxística en el EEG o bien es propiamente el sueño el favorecedor de dicha actividad. También ha sido motivo de discusión si es oportuno inducir el sueño farmacológicamente o bien es mejor alcanzarlo sin utilización de fármacos hipnóticos o sedantes.

La utilidad del registro EEG durante el sueño está demostrada de manera contundente y constituye un arma imprescindible para el diagnóstico de epilepsia en muchos pacientes con EEG de vigilia normales o poco expresivos¹⁻³.

La fase no REM y, sobre todo, las fases I y II son, en la mayoría de los casos de epilepsia, las favorecedoras de la actividad paroxística. Hay varios métodos para realizar los estudios EEG durante el sueño. Si bien en el campo del estudio de los trastornos del sueño es necesario realizar un polisomnograma durante toda la noche, en el campo de la epileptología el EEG de sueño durante un período corto (siesta) después de una privación de sueño la noche precedente es muy útil y sencillo. Con este método, desarrollado por la escuela de Gastaut en Marsella^{4,5}, se alcanzan fases de sueño no REM en la mayoría de pacientes.

En algunos síndromes epilépticos es necesario realizar un estudio EEG de sueño prolongado. En la tabla 1 se exponen las indicaciones de un EEG de sueño.

EL ELECTROENCEFALOGRAAMA DE SUEÑO EN LOS DIFERENTES SÍNDROMES EPILÉPTICOS

En una elevada proporción de pacientes epilépticos las crisis se ven influidas por los diferentes períodos del ciclo vigilia-sueño^{6,7}. Los mecanismos de sincronización de la actividad eléctrica cerebral (EEG) se activan durante el sueño no REM y, por ello, favorecen las anomalías paroxísticas intercríticas y las crisis. Al contrario, los mecanismos de desincronización del EEG están activos durante la vigilia y el sueño REM, por lo que, de esta manera, se explica la inhibición de la actividad epiléptica en dichas fases del ciclo vigilia-sueño.

La actividad epiléptica focal parece que es menos dependiente de las influencias subcorticales de sincronización y desincronización, sobre todo según la excitabilidad cortical. Así, se explicaría la persistencia de anomalías intercríticas y la ocurrencia de crisis durante el sueño REM.

El propósito de esta revisión es comentar la influencia del sueño en los diferentes síndromes epilépticos de acuerdo con la clasificación de síndromes epilépticos y epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia⁸.

En la mayoría de los síndromes, las anomalías EEG y su comportamiento durante el sueño forman parte de la defi-

Tabla 1. Indicaciones del electroencefalograma (EEG) de sueño

Sospecha de epilepsia y EEG de vigilia normal
Estudio de las anomalías paroxísticas durante el sueño para confirmar el diagnóstico sindrómico
• Epilepsias focales idiopáticas (epilepsia con paroxismos centro-temporales)
– Activación de los paroxismos durante el sueño no REM
• Epilepsias generalizadas idiopáticas
– Muchas veces, EEG de vigilia normal y PO/PPO generalizada durante el sueño
• Epilepsias generalizadas criptogénicas y sintomáticas
– Crisis tónicas durante el sueño en el síndrome de Lennox-Gastaut
– Polipuntas en regiones centrales en las epilepsias mioclónicas progresivas*
• Epilepsias focales criptogénicas y sintomáticas
– Delimitación de los paroxismos durante la fase REM
– Difusión de los paroxismos durante las fases no REM
• Otras
– Activación de los paroxismos en el síndrome de Landau-Kleffner
– Punta-onda lenta continua durante el sueño no REM*
– Epilepsias morfeicas (en la mayoría pueden observarse anomalías focales durante el sueño)
Encefalopatías que cursan con epilepsia
• Síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X-frágil, síndrome de Angelmann, trastornos del desarrollo cortical
Diagnóstico diferencial entre epilepsia y parasomnias*
Retirada del tratamiento antiepileptico

*Es necesario realizar estudio polisomnográfico nocturno de larga duración.

nición del síndrome, por lo que el EEG de sueño constituye una pieza fundamental para el diagnóstico sindrómico de un gran número de epilepsias.

Epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI)

Existe unanimidad en señalar que en las EGI se produce una activación de las anomalías generalizadas intercríticas que pueden observarse en el EEG de vigilia. En algunos síndromes como la epilepsia mioclónica benigna del lactante, no sólo se activan los paroxismos generalizados de PO y PPO durante el sueño NREM, sobre todo en las fases I y II, sino que en dicho sueño no REM se pueden registrar crisis mioclónicas breves⁹. En la epilepsia de ausencias infantil se suele observar un cambio en la morfología de los paroxismos durante el sueño no REM, y aparecen paroxismos de PPO generalizada. También pueden observarse brotes de PO bilateral, síncrona y simétrica durante el sueño REM¹⁰. En las EGI de la adolescencia, sobre todo en la epilepsia mioclónica juvenil y el gran mal del despertar, el EEG de vigilia puede ser normal y, en cambio, el EEG durante el sueño muestra paroxismos generalizados de PO y/o PPO rápida, incluso en pacientes con un buen control clínico durante varios años¹¹. En las EGI de la adolescencia puede observarse una activación de las anomalías paroxísticas al despertar, lo que está en relación con el hecho frecuente de la aparición de las crisis al despertar en la mayoría de estos pacientes¹².

Epilepsias generalizadas criptogénicas (EGC) y sintomáticas (EGS)

Entre las EGC y de las EGS, el EEG de sueño supone uno de los elementos más relevantes. En el síndrome de Lennox-Gastaut, el registro de las crisis tónicas durante el sueño constituye un requisito indispensable para el correcto diagnóstico¹³. En otros síndromes como en las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) el EEG de sueño es de sumo interés y suele mostrar paroxismos de polipuntas más visibles en las regiones centrales, sobre todo en la fase REM¹⁴. En algunas encefalopatías que cursan con crisis epilépticas, el estudio EEG de sueño puede aportar datos orientativos. Sirvan como ejemplo el síndrome de Rett, el síndrome del X-frágil y el síndrome de Angelmann.

Epilepsias focales idiopáticas (EFI)

Uno de los síndromes epilépticos con una mayor activación de las anomalías intercíticas y de las crisis es la epilepsia focal idiopática con paroxismos centrotemporales de la infancia, o epilepsia de paroxismos rolándicos (EPR). En la EPR existe un aumento de las puntas lentas difásicas, características del síndrome, en todas las fases del sueño. Los paroxismos rolándicos aumentan de amplitud y de frecuencia durante el sueño no REM, y disminuyen durante el sueño REM. No cambian su morfología ni aparecen paroxismos de polipuntas, a diferencia de lo que ocurre en algunas epilepsias focales criptogénicas o sintomáticas. En el 40% de los casos durante el sueño aparecen paroxismos, con idéntica morfología en otras áreas incluso del hemisferio contralateral. En la mayoría de niños con EPR, las crisis ocurren predominantemente o exclusivamente durante el sueño¹⁵.

En el resto de EFI también existe una activación de los paroxismos durante el sueño, lo que constituye un criterio EEG básico para el correcto diagnóstico¹⁶.

Epilepsias focales criptogénicas (EFC) y sintomáticas (EFS)

De una manera simplificada, se considera que, en las EFC y las EFS, puede observarse una activación de los paroxismos focales durante el sueño no REM, sobre todo en las fases I y II. Durante el sueño no REM hay una tendencia a la difusión de las anomalías paroxísticas, y en la fase REM hay una delimitación de las anomalías paroxísticas, lo que hace particularmente interesante realizar EEG de sueño en los pacientes con epilepsia focal candidatos a una opción quirúrgica^{17,18}.

Epilepsias con crisis focales y generalizadas

Dentro de este grupo se incluyen 2 síndromes epilépticos que muestran una extraordinaria activación de los paroxismos durante el sueño. El síndrome de la punta-onda continua durante el sueño (POCS), como su nombre indica, basa su diagnóstico en la activación de los paroxismos durante el sueño no REM. A parte del criterio EEG que define el síndrome (proporción de punta-onda lenta difusa superior al

85% durante el sueño no REM), los niños con este síndrome tienen unas características clínicas y una evolución muy similares^{19,20}.

El síndrome de Landau-Kleffner (SLK) posee muchas similitudes con el anterior, y para algunos autores ambos síndromes tienen una fisiopatogenia común. Es otro de los síndromes epilépticos que muestra una activación de las anomalías paroxísticas focales durante el sueño no REM, con extraordinaria capacidad de difusión de dichas anomalías²¹.

Epilepsias morfeicas

Merecen un comentario muy especial, al hablar de epilepsia y sueño, y constituyen el ejemplo más claro del sueño como activador de las crisis epilépticas. Sin embargo, no constituyen un síndrome determinado y en la vigente Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos se incluyen en el apartado de epilepsias cuyo carácter focal o generalizado no está definido. Es frecuente encontrar a pacientes que inician su epilepsia con crisis exclusivamente durante el sueño para, en el transcurso de algunos meses o pocos años, empezar con crisis parciales, lo que las engloba en las epilepsias focales.

Sin embargo, no es tan frecuente ver a pacientes con crisis aparentemente convulsivas generalizadas que ocurren exclusivamente durante el sueño, sin crisis parciales diurnas, durante varios años de evolución. Los EEG de estos casos suelen ser normales en la vigilia. En una proporción elevada de casos, el EEG durante el sueño muestra anomalías paroxísticas focales, por lo que, probablemente, la mayoría de epilepsias morfeicas "puras" tienen, en realidad, crisis parciales secundariamente generalizadas, en el contexto de una epilepsia focal que, en general, como se ha demostrado en algunos estudios, suele tener una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, un buen pronóstico²²⁻²⁴.

En conclusión, la relación epilepsia-sueño tiene una importancia relevante en muchos síndromes epilépticos. En la mayoría de ellos, el estudio del EEG durante el sueño es necesario y en algunos, imprescindible para una correcta orientación diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villanueva F, Fernández-Miranda C, De Juan J, Salas-Puig J. Epilepsia y sueño a través de la evidencia del registro video-EEG. Rev Neurol 2002;35(Supl 1):47-51.
2. Kubicki S, Scheuler W, Brittenbecker N. Short-term sleep in EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings. En: Degen R, Niedermeyer E, editors. Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 249-71.
3. Degen R, Degen HE. Sleep and sleep deprivation in epileptology. En: Degen R, Niedermeyer E, editors. Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 273-285
4. Gastaut H, Gómez-Almanzar M, Tauray M. The "forced nap": a simple method to induce sleep activation in epileptics. En: Degen R, Niedermeyer E, editors. Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 75-83.
5. Roger J, Rey M, Bureau M, et al. Apport de l'EEG du sommeil en épileptologie: Bilan d'une étude portant sur une année. Rev EEG Neurophysiol Clin 1986;16:249-55.

6. Janz D. Epilepsy and the sleep-waking cycle. En: Vinken PJ, Bruyn GE, editors. *The epilepsies. Handbook of neurology*. Vol. XV. Amsterdam: Elsevier, 1974; p. 457-90.
7. Autret A, Lucas B, Laffont B, et al. Two distinct classifications of adult epilepsies: By time of seizures and by sensitivity of the interictal paroxysmal activities to sleep and walking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:211-8.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
9. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd. ed. London: John Libbey & Company, 2002; p. 69-79.
10. Sato S, Dreifuss F, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology* 1973;23:1335-45.
11. Genton P, Salas-Puig X, Tuñón A, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and related disorders: clinical and neurophysiological aspects. En: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglia D, Bernasconi R, editors. *Idiopathic generalized epilepsies*. London: John Libbey & Company, 1994; p. 253-65.
12. Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. En: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982; p. 134-248.
13. Baldy-Moulinier M, Touchon J, Billiard M, Carriere A, Basset A. Nocturnal sleep study in the Lennox-Gastaut syndrome. En: Niedermeyer E, Degen R, editors. *The Lennox-Gastaut syndrome*. New York: Alan R. Liss, 1988; p. 243-60.
14. Genton P, Malafosse A, Moulard B, et al. Progressive myoclonus epilepsies. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd. ed. London: John Libbey & Company, 2002; p. 407-30.
15. Dalla Bernardina B, Bondavalli S, Colamaria V, et al. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes (BERS) during sleep. En: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982; p. 485-506.
16. Gastaut H. L'épilepsie bénigne de l'enfant à pointes ondes occipitales. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 1982;12:179-201.
17. Montplaisir J. Epilepsy and sleep: reciprocal interaction and diagnostic procedures involving sleep. En: Thorpy MJ, editor. *Handbook of sleep disorders*. New York: Marcel Dekker, 1990; p. 643-61.
18. Dahl M, Dam M. Sleep and epilepsy. *Ann Clin Res* 1985; 17:235-42.
19. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep. En: Bazil CW, Malow BA, Sanmaritano MR, editors. *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. Amsterdam: Elsevier, 2002; p. 245-56.
20. Bureau M. Continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS): definition of the syndrome. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey & Company, 1995; p. 17-26.
21. Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia: classification of the syndrome and current problems. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey & Company, 1995; p. 37-45.
22. Salas-Puig J, Mateos V, Tuñón A, et al. Long-term course of sleep grand mal in adults. *Epilepsia* 1995;36:S207.
23. Mauri JA, Iñiguez C, Jericó I, et al. Crisis epilépticas durante el sueño. *Rev Neurol* 1996;24:1233-6.
24. Yaqub BA, Waheed G, Kabiraj MM. Nocturnal epilepsies in adults. *Seizure* 1997;6:145-9.

ALTERACIONES DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

J. Santamaría

Unidad Multidisciplinaria de Sueño. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Aunque las enfermedades neurodegenerativas (END) producen un muestreo completo de trastornos de sueño (desde insomnio a hipersomnia diurna, pasando por las parasomnias), no existe un interés proporcional a su importancia entre los neurólogos ni entre otros especialistas interesados en sueño. El sueño se puede alterar en las END debido a diversos factores: *a*) las alteraciones motoras o sensoriales asociadas a estos trastornos, que alteran el sueño nocturno; *b*) la afección por la enfermedad de estructuras nerviosas implicadas en la generación del sueño; *c*) los fármacos empleados en el tratamiento de las END, o *d*) una combinación de factores.

Los trastornos del sueño son un síntoma más de las enfermedades neurodegenerativas y deberían formar parte de las descripciones clásicas de éstas. Son especialmente destacables los trastornos que ocurren en las alfa-sinucleinopatías –enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistémica (AMS) y demencia con cuadros de Lewy (LBD)– donde destaca la presencia de parasomnias, como el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR), que puede aparecer incluso años antes del inicio de los síntomas clásicos de la enfermedad, aunque también puede comenzar conjuntamente o años después. En la AMS es prácticamente constante la presencia de TCSR y suele preceder al inicio de la misma. En la EP puede comenzar en cualquier momento, con relación a los síntomas motores. El insomnio, el único trastorno del sueño reconocido durante años en estas enfermedades, puede ocurrir por múltiples motivos. La hipersomnia diurna en la EP ha pasado de ser una desconocida a reconocerse con una frecuencia destacable, muchas veces relacionada con el tratamiento dopamínérgico o en el contexto de una enfermedad avanzada. En la AMS se han descrito apneas de sueño y estridor nocturno, debido a una combinación de alteraciones motoras en las cuerdas vocales y la hipofaringe. La presencia de estridor tiene una importancia pronóstica, dado que se asocia a una menor supervivencia. Es muy importante reconocer que mejora con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). En las taupatías –enfermedad de Alzheimer (EA), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración corticobasal (DCB)–, el TCSR es menos frecuente, pero el sueño se encuentra profundamente alterado en la PSP y en la EA avanzadas, por una variedad de causas. El diagnóstico correcto y el tratamiento de los trastornos de sueño en estos pacientes suponen un reto para el neurólogo.

PAPEL DE LAS HIPOCRETINAS EN LAS HIPERSOMNIAS

L. de Lecea

Department of Molecular Biology. The Scripps Research Institute. La Jolla. Estados Unidos.

RESUMEN

Las hipocretinas son dos neuropeptidos derivados del mismo precursor que se expresan en un millar de neuronas del hipotálamo lateral. Las neuronas hipocretinérgicas proyectan a numerosos núcleos cerebrales y, posiblemente, están implicadas en distintas funciones cerebrales. Datos recientes en varios modelos animales han demostrado que la narcolepsia con cataplejia es una enfermedad del sistema hipocretinérgico. Determinaciones de la concentración de hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo se utilizan en la actualidad para el diagnóstico molecular de la narcolepsia con cataplejia, ya que otras enfermedades neurológicas con hipersomnias asociadas no parecen mostrar deficiencias en los valores de hipocretina. Estudios en ratones deficientes en hipocretina y sus receptores parecen demostrar que la principal función del sistema hipocretinérgico es garantizar la estabilidad de los circuitos neuronales responsables de las transiciones entre estados de vigilia.

LAS HIPOCRETINAS: NUEVOS NEUROPEPTIDOS HIPOTALÁMICOS

Las hipocretinas fueron descubiertas en 1998¹ como neuropeptidos expresados en un grupo reducido de neuronas en el área perifornical del hipotálamo lateral. Poco después, Sakurai et al² describieron las orexinas como ligandos peptídicos de 2 receptores huérfanos acoplados a proteínas G (Hcrtr1 y Hcrtr2). Las hipocretinas y orexinas corresponden a los mismos péptidos y son producto del mismo gen. La inyección intracerebroventricular de hipocretinas/orexinas en ratas aumenta el consumo de comida². Varios estudios posteriores sugieren que el efecto de las orexinas sobre el consumo de comida es transitorio y probablemente artefactual³⁻⁷.

Las neuronas hipocretinérgicas proyectan a diversas áreas cerebrales, incluyendo la corteza cerebral, el *septum*, el *nucleus accumbens*, los núcleos mediales del tálamo, múltiples núcleos hipotalámicos y la medula espinal. De especial relevancia en la regulación del ciclo vigilia-sueño, las hipocretinas activan el *locus coeruleus*, los núcleos colinérgicos del tallo cerebral, así como el núcleo histaminérgico tuberomamilar.

HIPOCRETINAS Y NARCOLEPSIA

El descubrimiento de que un modelo canino de narcolepsia está causado por mutaciones en el receptor de hipocretina 2⁸, junto con la descripción del fenotipo de ratones deficientes en hipocretina⁹ indican que el sistema hipocretinérgico es importante para la estabilidad del ciclo vigilia-sueño. Posteriormente, los estudios que muestran que pacientes narcolepticos con cataplejia tienen valores bajos de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo¹⁰, y la ausencia de neuronas hipocretinérgicas en cerebros de pacientes narcolepticos^{11,12} demuestran que la narcolepsia es una enfermedad del sistema hipocretinérgico.

La determinación de la concentración de hipocretina-1 a

partir de punciones lumbares se ha utilizado ya por numerosos grupos, en múltiples anomalías neurológicas con trastornos de sueño asociados. Valores bajos de hipocretina-1 se consideran altamente específicos (95%) de narcolepsia con cataplejia¹³. Hay, sin embargo, algunas patologías (p. ej., síndrome Guillain-Barré¹⁴, distrofia muscular con somnolencia excesiva¹⁵, enfermedad Nieman-Pick¹⁶) que también presentan valores bajos (menores de 100 pg/ml) de hipocretina-1.

Las investigaciones acerca de la causa de la degeneración de las neuronas hipocretinérgicas abarcan desde correlaciones con genes implicados en la activación linfocitaria y de la microglia, hasta la obtención de perfiles genómicos y proteómicos de las neuronas hipocretinérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:322-7.
2. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998;92:573-85.
3. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. J Endocrinol 1999;160:R7-12.
4. Hanada R, Nakazato M, Matsukura S, Murakami N, Yoshimatsu H, Sakata T. Differential regulation of melanin-concentrating hormone and orexin genes in the agouti-related protein/melanocortin-4 receptor system. Biochem Biophys Res Commun 2000;268:88-91.
5. Ida T, Nakahara K, Kuroiwa T, Fukui K, Nakazato M, Murakami T, et al. Both corticotropin releasing factor and neuropeptide Y are involved in the effect of orexin (hypocretin) on the food intake in rats. Neurosci Lett 2000;293:119-22.
6. Cai XJ, Liu XH, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch JR, et al. Orexins and feeding: special occasions or everyday occurrence? Regul Pept 2002;104:1-9.
7. Sze'kely M, Pe'terva'ri E, Balasko M, Herna'di I, Uzsoki B. Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. Regul Pept 2002;104:47-53.
8. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell 1999;98:365-76.
9. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell 1999;98:437-51.
10. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy [letter] [in process citation]. Lancet 2000;355:39-40.
11. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med 2000;6:991-7.
12. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron 2000;27:469-74.
13. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74: 1667-73.

14. Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, Uchino M, Ripley B, Watanabe M, et al. CSF hypocretin levels in Guillain-Barre syndrome and other inflammatory neuropathies. *Neurology* 2003;61:823-5.
15. Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Marti MJ, Santamaria J, et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003;26:287-90.
16. Vankova J, Stepanova I, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E, et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep* 2003;26:427-30.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HYPERSOMNIA AND HYPERSOMNIA DUE TO PSYCHIATRIC DISORDER

M. Billiard

Department of Neurology. Gui de Chauliac Hospital. Montpellier. France.

INTRODUCTION

Apart from the most frequent causes of hypersomnia, insufficient sleep syndrome, inadequate sleep hygiene, medication dependent hypersomnia, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, there are other causes of hypersomnia referred to as primary hypersomnia: narcolepsy, idiopathic hypersomnia, recurrent hypersomnia or as secondary hypersomnias: hypersomnias associated with medical/psychiatric disorders. Some of these causes, such as narcolepsy or recurrent hypersomnia are easily identified, while others, like idiopathic hypersomnia or hypersomnia due to psychiatric disorder, are often misdiagnosed. In this presentation we will first describe the two latter conditions and then conclude by practice points and research agenda

IDIOPATHIC HYPERSOMNIA

In comparison with narcolepsy or the Kleine-Levin syndrome, idiopathic hypersomnia stands as a recently identified entity. The first description of the condition dates back to Rechtschaffen and Dement¹ (1969) and the word "idiopathic hypersomnia" was coined by Roth² in 1976. The disorder should be divided into two forms, a monosymptomatic form characterized by excessive daytime sleepiness only, and a polysymptomatic form characterized by excessive daytime sleepiness, prolonged nocturnal sleep and major difficulty in awakening. In the revised version of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD) currently in preparation, the polysymptomatic form and the monosymptomatic form will be considered as separate entities, referred to respectively as idiopathic hypersomnia with long sleep time and idiopathic hypersomnia without long sleep time.

Epidemiological surveys are not available. However, according to patient series, the ratio of idiopathic hypersomnia versus narcolepsy can be evaluated in between 10 and

20%. Onset is during childhood, adolescence or young adulthood, not later.

Idiopathic hypersomnia with long sleep is remarkable for three symptoms: a complaint of constant or recurring daytime excessive sleepiness and unwanted episodes of sleep, usually longer and less irresistible than in narcolepsy, and non refreshing regardless of their duration; night sleep is sound, uninterrupted and prolonged; morning awakening is laborious and "sleep drunkenness" is frequently observed. Associated symptoms suggesting a dysfunction of the autonomic system are not uncommon. They include headaches which may be migrainous in quality; fainting episodes; peripheral vascular complaints. Idiopathic hypersomnia without long sleep time stands as isolated excessive daytime sleepiness.

In contrast with narcolepsy, onset of idiopathic hypersomnia is much more progressive. The disorder is generally stable and long lasting.

Positive diagnosis is mostly clinical. However laboratory tests are mandatory to rule out other hypersomniac conditions. Polysomnographic monitoring of nocturnal sleep demonstrates normal sleep, except for its prolonged duration in the case of idiopathic hypersomnia with long sleep time. Monitoring of oesophageal pressure or other methods of respiratory effort measurement is obligatory to rule out upper airway resistance syndrome. The multiple sleep latency test (MSLT) demonstrates a mean sleep latency of less than 10 minutes, longer than in narcolepsy. In the case of idiopathic hypersomnia with long sleep time, the diagnostic value of the MSLT is somewhat questionable as awakening the subject in the morning in view of the later MSLT sessions precludes documenting the abnormally prolonged night sleep, and the MSLT sessions themselves preclude recording of prolonged unrefreshing daytime sleep episode (s) of major diagnostic value. Thus another diagnostic procedure, 24 or 48 hour continuous polysomnography, on an ad-lib sleep/wake protocol, still awaiting standardization and validation, seems of potential interest in documenting a major sleep episode (>10 hours) and at least one nap of long duration (>1 hour). CT scan or MRI of the brain is always indicated to rule out a brain lesion. Psychological interview and tests are advisable to exclude hypersomnia due to psychiatric disorder.

Idiopathic hypersomnia is frequently overdiagnosed due to an unfortunate tendency to label as such all hypersomnias that do not fit the criteria of either obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome or narcolepsy. The first diagnosis to consider is the upper airway resistance syndrome. Hence the need for monitoring oesophageal pressure. Narcolepsy without cataplexy belongs to the narcolepsy spectrum. The following criteria must be present: The patient has a complaint of recurrent naps or lapses into sleep that occur almost daily for at least three months; a properly conducted MSLT demonstrates two or more sleep onset REM periods or significant amounts of sleep paralysis or hypnagogic hallucinations have been experienced in the past; no medical or mental disorder accounts for the symptom. Hypersomnia due to psychiatric disease will be considered later in the same article. Post-traumatic hypersomnia is very much like idiopathic hypersomnia except for past medical history of a severe head traumatism. Hypersomnia following a viral in-

fection develops within months after the infection. Chronic fatigue syndrome is characterised by persistent or relative fatigue, not excessive sleepiness.

Treatment relies on the same drugs as for narcolepsy. Amphetamine derivates have been used with some success on excessive daytime sleepiness, but with less success on the difficulty waking up in the morning. Modafinil yields good results on excessive daytime sleepiness, but neither on the difficulty waking up in the morning. Behavioral treatment possibilities are limited.

HYPERSOMNIA DUE TO PSYCHIATRIC DISORDER

It has long been reported that a significant percentage of patients with bipolar depression develop symptoms of hypersomnia, with extended nocturnal sleep periods, difficulty waking up and excessive daytime sleepiness³. Hypersomnia due to psychiatric disorder may explain 5 to 7% of chronic hypersomnia.

Subjects with hypersomnia due to psychiatric disorder complain of spending one or more hours longer in bed each day than normal and napping excessively most days. Sleep is usually judged of poor quality and non restorative. A second feature is the presence of a psychiatric disorder, most often mood disorder, mild bipolar depression or dysthymia type, and less frequently other mental disorders such as somatoform, schizoaffective, adjustment, personality disorder. Individuals with this type of hypersomnia usually focus on their hypersomnia and do not spontaneously mention the symptoms characteristic of their psychiatric disorders. These symptoms may become apparent only after prolonged specific interview and tests. Due to sustained hypersomnia, subjects may have strange behaviors such as leaving their work because of an inability to carry on their duties or spending a full day in bed once or twice a week.

Positive diagnosis relies on psychiatric interview and polysomnography. Psychiatric interview and testing are of utmost importance in reaching a clear diagnosis of the underlying psychiatric condition. Along this line it is important to emphasize that even if mood disorder, mild bipolar depression or dysthymia, is relatively more frequent than other psychiatric disorder, there is not one set of psychopathology which leads to hypersomnia. Polysomnography is remarkable for disturbed nocturnal sleep. These subjects generally show prolonged sleep latency, increased wake time after sleep onset and lowered sleep efficiency. REM latency may be shortened in the case of depressed subjects. A second frequent feature is a complaint of severe sleepiness contrasting with normal results on the MSLT. Finally these subjects tend to spend a considerable time in bed, both at night and during daytime, when undergoing continuous polysomnography, with polysomnography not documenting increased time asleep, a behaviour referred to as "clinophilia", from the Greek κλινή (bed) and φιλεω (love). Thus it is possible that the complaint of sleepiness is related to lack of interest, withdrawal, decreased energy, rather than to an increase in true sleep propensity.

Differential diagnosis includes idiopathic hypersomnia,

upper airway resistance syndrome, and chronic fatigue syndrome.

Treatment relies on antidepressants. However these medications are often unsuccessful. On the other hand wake promoting drugs may be active even at low dose.

PRACTICE POINTS

Positive diagnosis of both idiopathic hypersomnia and hypersomnia due to psychiatric disorder is mainly clinical. Of major importance are the difficulty in awakening in idiopathic hypersomnia with long sleep time and the disturbed nocturnal sleep in hypersomnia due to psychiatric disorder.

Psychiatric symptoms are often moderate, mild bipolar depression or dysthymia type, in hypersomnia due to psychiatric disorder, explaining why these subjects may consult a sleep specialist prior to being seen by a psychiatrist

Multiple sleep latency test is of limited value in both conditions. Long term continuous polysomnography is certainly more relevant but still lacks standardization and validation.

Monitoring oesophageal pressure or detection of flow limitation or pulse transit time is mandatory in both disorders to rule out upper airway resistance syndrome. In case these procedures are not available trying CPAP first may be an acceptable alternative for want of something better.

Use of antidepressant drugs in those subjects diagnosed with mood disorder is logical but often unsuccessful. Low doses of stimulant or of a drug with awakening properties are legitimate in subjects with hypersomnia due to psychiatric disorder

RESEARCH AGENDA

Further research, including CSF hypocretin measurement, is warranted in identifying idiopathic hypersomnia without long sleep time

Usual objective tests of sleepiness are of limited value in hypersomnia due to psychiatric disorder. More relevant tests should be developed

Double-blind placebo-controlled studies with modafinil should be carried out in subjects with well defined idiopathic hypersomnia

Double-blind placebo-controlled studies comparing the efficacy of modafinil with that of antidepressants should be carried out in subjects with hypersomnia due to mood disorder

REFERENCES

1. Rechtschaffen A, Dement WC. Narcolepsy and hypersomnia. In: Kales A, editor. *Sleep: physiology and pathology*. New York: JB Lippincott, 1969; p. 119-30.
2. Roth B. Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1976;119:31-41.
3. Detre TP, Himmelhoch JM, Swartzburg M, et al. Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry* 1972;128:1303-5.