

EL TRASTORNO DE CONDUCTA DURANTE EL SUEÑO REM

A. Iranzo

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias. Hospital Clínic. Institut d'Investigació Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

RESUMEN

El trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) es una parasomnia que se caracteriza por conductas motoras vigorosas, sueños de contenido desagradable y ausencia de atonía muscular durante el sueño REM. Su fisiopatología radica en la disfunción directa o indirecta de las estructuras del tronco cerebral que regulan el sueño REM, especialmente en el núcleo subceruleus. El TCSR puede ser idiopático o relacionado con enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, la narcolepsia y la enfermedad de Machado-Joseph. En estas enfermedades, el TCSR puede ser la primera manifestación de la enfermedad, antes de que aparezcan los síntomas motores y cognitivos. En la forma idiopática los sujetos no presentan síntomas motores o cognitivos y la exploración neurológica es normal. Sin embargo, estos sujetos presentan alteraciones subclínicas como visuoespaciales, disautonómicas, hiposmia y una reducción dopaminérgica nigrostriatal presináptica, que son características de las enfermedades neurodegenerativas, incluso en sus fases más precoces. Los pacientes que en los centros de sueño son diagnosticados de TCSR idiopático presentan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, sobre todo la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. El TCSR no debe considerarse como un simple trastorno del sueño, sino como una manifestación de una enfermedad neurológica. El tratamiento de elección del TCSR es dosis bajas de clonazepam (0,25-4 mg) a la hora de acostarse.

Palabras clave: Atonía. Enfermedades neurodegenerativas. Parasomnia. Polisomnografía. Trastorno de conducta REM. Sueño REM.

REM SLEEP BEHAVIOUR DISORDER

ABSTRACT

REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by dream-enacting behaviors related to unpleasant dreams and loss of the normal REM sleep muscle atonia. The pathophysiology of RBD is mediated by direct or indirect abnormalities in the brainstem structures that regulate REM sleep, particularly the sublocus coeruleus. RBD may be idiopathic or associated with neurological diseases such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, narcolepsy and Machado-Joseph disease. In these conditions, RBD may precede the onset of the motor or cognitive symptoms by several years. In the idiopathic form subjects have no waking motor or cognitive complaints and their neurologic examination is normal. However, these patients exhibit asymptomatic abnormalities such as visuospatial constructional impairment, autonomic dysfunction, olfactory impairment, and reduced nigrostriatal dopaminergic innervation, which are common features in neurodegenerative diseases, even at the early stages. Subjects presenting to sleep centres and diagnosed with idiopathic RBD are at increased risk for developing a neurodegenerative disease, particularly Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. RBD may be not considered as a sole sleep disorder rather a manifestation of a neurological disease. Treatment of choice of RBD is small doses of clonazepam (0.25-4 mg) at bed time.

Key words: Atonia. Neurodegenerative diseases. Parasomnia. Polysomnography. Behavior disorder. REM sleep.

O TRANSTORNO DE CONDUCTA DURANTE O SONO REM

RESUMO

O transtorno de conduta durante o sono REM (TCSR) é uma parassônia que se caracteriza por condutas motoras vigorosas, sonhos de conteúdo desagradável e ausência de atonia muscular durante o sono REM. Sua fisiopatologia se encontra na disfunção direta ou indireta das estruturas do tronco cerebral que regulam o sono REM, especialmente no núcleo subceruleus. O TCSR pode ser idiopático ou associado a enfermidades neurológicas como a doença de Parkinson, a demência com corpos de Lewy, a narcolepsia e a doença de Machado-Joseph. Nessas enfermidades, o TCSR pode ser a primeira manifestação da enfermidade, antes de que apareçam os sintomas motores e cognitivos. Em sua forma idiopática os sujeitos não apresentam queixas motoras ou cognitivas e a exploração neurológica é normal. Entretanto, estes sujeitos apresentam alterações subclínicas visuoespaciais, disautonômicas, hiposmia e uma redução dopaminérgica nigrostriatal pré-sináptica, que são características das enfermidades neurodegenerativas, inclusive em suas fases mais precoces. Os pacientes diagnosticados nos centros de sono com TCSR idiopático apresentam um risco elevado de desenvolver uma enfermidade neurodegenerativa, sobretudo a doença de Parkinson e a demência com corpos de Lewy. O TCSR não deve ser considerado como um simple transtorno do sono, mas sim como uma manifestação de uma enfermidade neurológica. O tratamento de eleição do TCSR é o de doses baixas de clonazepam (0,25-4 mg) na hora de deitar-se.

Palavras-chave: Atonia. Enfermidades neurodegenerativas. Parasomnia. Polissonografia. Transtorno de conduta REM. Sono REM.

Aceptado tras revisión externa: 27-10-2006.

Correspondencia: Dr. Alex Iranzo. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: airanzo@clinic.ub.es

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) es una parasomnia, es decir una alteración de la conducta durante el sueño. Se caracteriza por la presencia de conductas motoras vigorosas, sueños de contenido desagradable y ausencia de atonía muscular durante el sueño REM¹. La descripción de este síndrome como entidad en la literatura médica es reciente, data de 1986² pero ya existe algún pasaje cervantino en el Quijote³ donde podemos reconocerlo.

El diagnóstico del TCSR debe ser clínico y polisomnográfico con registro audiovisual simultáneo. Actualmente, la International Classification of Sleep Disorders requiere la realización de un polisomnograma para poder realizar el diagnóstico de TCSR⁴. Hay sospecha clínica cuando los pacientes o sus acompañantes refieren conductas vigorosas o violentas durante el sueño, junto con somniloquia, que se asocian a sueños de temática desagradable. Estos hallazgos clínicos deben confirmarse polisomnográficamente demostrando que en el sueño REM se pierde la atonía muscular característica de esta fase y aparecen conductas anormales. Por ello, lo ideal es que los registros polisomnográficos se acompañen de monitorización audiovisual simultánea que permita detectar movimientos anormales durante este sueño REM sin atonía.

Los criterios actuales establecidos en 2005 por la American Academy of Sleep Medicine son los siguientes⁴:

1. Presencia de un sueño REM sin atonía: aumento constante o intermitente de la actividad electromiográfica en el mentón o un aumento de la actividad fásica electromiográfica en el mentón o en las extremidades (inferiores o superiores).

2. Como mínimo uno de los 2 criterios siguientes:

– Historia de conductas vigorosas durante el sueño que producen lesiones, tienen el riesgo de producir lesiones o fragmentan la continuidad del sueño.

– Conductas anormales durante el sueño REM detectadas durante el estudio polisomnográfico.

3. Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM coincidiendo con la actividad motora.

4. El trastorno del sueño no se explica por otra alteración del sueño, enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas, o por el uso de un fármaco o una sustancia.

Estos nuevos criterios dan un mismo valor tanto a la historia clínica como a los hallazgos polisomnográficos con el objetivo de reducir la frecuencia de falsos

positivos y negativos. Dan un valor crucial a los hallazgos polisomnográficos pues admiten la presencia del TCSR si se demuestran las alteraciones polisomnográficas descritas, aunque no haya quejas clínicas. Esto sería especialmente útil para los pacientes que no son conscientes de sus conductas anormales durante el sueño y que viven o duermen solos y que, por lo tanto, no tienen un testigo que explique lo que hacen mientras duermen. Por otra parte hay sujetos que clínicamente parecen tener un TCSR al tener pesadillas y conductas anormales durante el sueño, pero cuando se les efectúa un registro polisomnográfico se demuestra un REM normal con atonía muscular, y suele descubrirse otra alteración (apneas obstructivas, actividad epileptiforme, parasomnias no REM, movimientos periódicos de las extremidades, etc.) que justifica la clínica referida¹. Sólo en estos casos el registro polisomnográfico nos ayudará a descartar el TCSR al mostrar una fase REM con atonía conservada y sin movimientos anormales. Recientemente, nosotros identificamos un grupo de 16 pacientes con clínica de pesadillas y movimientos vigorosos durante el sueño indistinguibles clínicamente de los sujetos con TCSR. Además, estos pacientes tenían una historia de ronquidos, apneas observadas y somnolencia diurna excesiva. El estudio polisomnográfico con vídeo demostró que no presentaban un TCSR (se conservaba la atonía muscular en la fase REM) y, en cambio, tenían un número elevado de apneas obstructivas (el índice de apneas medio fue de 67) que se seguían en los microdespertares de las conductas anormales referidas por historia. El tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) resolvió las apneas, los ronquidos, la somnolencia, las pesadillas y las conductas anormales durante el sueño y en los que no toleraron la CPAP la clínica persistió⁵. De todas maneras, hemos de tener en cuenta que el TCSR puede coexistir con apneas obstructivas, movimientos periódicos de las extremidades, parasomnias no-REM, y sólo los estudios polisomnográficos nos ayudarán también a identificar estas alteraciones en un paciente con TCSR. Los cuestionarios con preguntas clínicas para descubrir el TCSR sí detectan falsos positivos y negativos^{6,7}.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS^{1,8-10}

El TCSR se puede presentar de forma aguda o crónica según su tiempo de evolución.

TCSR agudo

La forma aguda se relaciona con el uso de fármacos como bloqueadores beta liposolubles, tales como el bisoprolol¹¹, y los antidepresivos¹² (tanto tricíclicos como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), que al retirarse producen la desaparición de la parasomnia. El consumo crónico de alcohol y fármacos, como los barbitúricos, puede desencadenar el TCSR al retirarlo¹.

TCSR crónico idiopático

La forma crónica del TCSR se clasifica en idiopática y secundaria. La forma idiopática no se asocia a ninguna enfermedad, pero al cabo de algunos años de seguimiento algunos pacientes pueden desarrollar una enfermedad neurodegenerativa¹³⁻¹⁵. En un estudio reciente, hemos descrito que en nuestro centro un 45% (20 de 44) de los sujetos inicialmente diagnosticados de TCSR idiopático desarrollaron una enfermedad neurológica después de un seguimiento medio de 5 años y de 11 años de iniciarse los síntomas del TCSR. Las afecciones que desarrollaron fueron la enfermedad de Parkinson en 9 casos (en 2 asociada a demencia), la demencia con cuerpos de Lewy en 6, la atrofia multisistémica con predominio cerebeloso en un caso, y el deterioro cognitivo leve con afectación visuoespacial y mnésica en 4 casos. El análisis estadístico con regresión logística demostró que a mayor tiempo de seguimiento, mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa¹⁵.

En los sujetos diagnosticados de trastorno idiopático (sin quejas indicativas de deterioro cognitivo test mini-mental normal y exploración neurológica normal) se puede detectar, de forma asintomática, alteraciones características de las enfermedades neurodegenerativas, tales como déficit olfativo, alteraciones cognitivas visuoespaciales, disautonomía, enlentecimiento electroencefalográfico, signos parkinsonianos que no son suficientes para definir la enfermedad de Parkinson y disminución del transporte de la dopamina en el estriado^{16,17}. Por razones desconocidas, la forma idiopática del TCSR es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres.

Todos estos hallazgos nos indican que el TCSR no debe considerarse simplemente como una parasomnia, sino como una manifestación, que en ocasiones puede ser la primera, de una enfermedad neurodegenerativa, especialmente la enfermedad de Parkinson

y la demencia con cuerpos de Lewy. No es común que los pacientes tengan antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, psiquiátricas o de otras parasomnias durante la infancia, como sonambulismo, terrores nocturnos o enuresis nocturna¹.

TCSR crónico secundario

En la forma crónica secundaria, el TCSR coexiste habitualmente con una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades que se asocian son principalmente la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph, parkinsonismo por mutaciones en el gen de la parkina, y menos frecuentemente la parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer y la degeneración corticobasal. El TCSR afecta a un 30-40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, prácticamente a todos los sujetos con atrofia multisistémica y al 70% de los afectados de demencia de cuerpos de Lewy. El TCSR precede a los signos y síntomas parkinsonianos o cognitivos en un 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en un 40% de los afectados de demencia por cuerpos de Lewy y en un 50% de los pacientes con atrofia multisistémica. La narcolepsia¹⁸, especialmente en sujetos de más de 50 años y de ambos sexos, también es frecuente que se asocie al TCSR. En la narcolepsia el TCSR siempre aparece después de la somnolencia y la cataplejía. Lesiones estructurales del tronco del encéfalo, como tumores, infartos o desmielinizantes, también se han relacionado con el TCSR¹. El TCSR también puede ser secundario a lesiones que afectan principalmente al sistema límbico, como la encefalitis límbica idiopática no paraneoplásica asociada a anticuerpos contra canales de potasio¹⁹.

La forma crónica del TCSR se inicia alrededor de los 50-65 años, tanto en su forma idiopática como en la secundaria, aunque cuando se relaciona con la narcolepsia, en algunos casos puede iniciarse durante la infancia o la adolescencia¹⁸. En la forma idiopática^{1,8}, en la enfermedad de Parkinson^{8,9,20}, en la demencia por cuerpos de Lewy²¹ y en la narcolepsia¹⁸ el TCSR aparece en un 85-90% de varones, pero cuando se asocia a la atrofia multisistémica la proporción tiende a igualarse entre ambos sexos^{8,22}.

Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con la forma idiopática recuerdan los sueños, que suelen tener preferentemente un contenido desagradable;

discusiones, peleas, persecuciones, robos, ataques de animales y caídas por precipicios. En el sueño, el sujeto suele ser el agredido, no reconoce las caras de sus agresores y el contexto suele estar situado en situaciones o lugares del pasado del sujeto (el pueblo de origen, el antiguo trabajo, etc.). Ocasionalmente, en el sueño hay un contenido cómico y es excepcional el sexual o alimentario. El 10-20% de los sujetos con la forma idiopática niega recordar los sueños, pero cuando se insiste, alguno reconoce haber tenido alguna vez sueños de persecuciones o discusiones. Algunos pacientes con TCSR refieren que nunca recuerdan lo que sueñan^{1,8,9}.

Las conductas anormales durante el sueño suelen ser referidas por el compañero/a de cama y la mayoría de los pacientes no acudiría al médico si no fuera por lo observado por el compañero/a. Es decir, muchos pacientes refieren que duermen bien y en estos casos la historia debe hacerse con el compañero/a de cama. Los pacientes durante el sueño REM pueden gritar, gemir, sollozar, llorar, hablar (en la mayoría de las ocasiones el contenido no se entiende), decir o gritar palabrotas o expresiones soeces y en ocasiones incluso pueden reír o cantar. Los movimientos suelen ser manotazos, puñetazos, patadas, y menos frecuentemente pueden dar mordiscos, semiincorporarse, saltar y caerse de la cama, levantarse, deambular por la habitación, salir corriendo por la casa e incluso, de forma excepcional, adoptar posturas y gesticular con connotaciones sexuales. No es infrecuente que al dar manotazos tiren los objetos de la mesita de noche, golpeen al acompañante lesionándole o se lesionen a sí mismos. Estas conductas pueden producir lesiones como hematomas, laceraciones, equimosis, incisiones, fracturas (costales, escapulares, vertebrales) e incluso se han descrito hematomas subdurales tras caídas bruscas de la cama. Debido a estas conductas violentas no es extraño que los compañeros de cama se vayan a dormir a otra habitación o que compren camas separadas. Hay casos en que los sujetos se atan a la cama, ponen parapetos con toallas en los radiadores cercanos a la cama o colocan colchones y almohadas en el suelo para amortiguar posibles caídas^{1,8,9}.

Los familiares refieren que hay noches en que no hay alteraciones y que pueden pasar unas temporadas más tranquilas que otras. Sin embargo, la falta de atonía siempre es constante, aunque su intensidad y expresividad pueden ser variables, incluso entre las diferentes fases REM de una misma noche.

HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS

Los estudios polisomnográficos demuestran la presencia de un sueño REM sin atonía muscular. En las extremidades hay descargas fásicas musculares que se asocian a movimientos bruscos y en el mentón hay un incremento tónico electromiográfico. También en el mentón se puede observar descargas fásicas que pueden ser asintomáticas o relacionadas en algunas ocasiones con movimientos de tipo masticatorio, que a diferencia del bruxismo no se acompañan de ruido.

No es raro que la expresividad muscular y motora de la falta de atonía de la fase REM no sea muy llamativa y los registros audiovisuales detecten únicamente unos pocos y poco expresivos movimientos bruscos de intensidad y amplitud leves similares a las mioclonías de origen espinal. En estos casos, cuando la sospecha de TCSR es alta, puede repetirse el estudio para estar más seguros del diagnóstico y decidir si lo que se observa es normal o patológico. Esto se debe a que la actividad motora puede variar de una noche a otra, y que en algunas noches puede ser muy leve. Así, es posible que, aunque la historia clínica sea muy clara con conductas frecuentes violentas, la noche del polisomnograma el paciente presente poca actividad muscular, que, de hecho, sigue siendo anormal y diagnóstica del TCSR. Todo esto indica que en el TCSR hay una importante intervariabilidad entre diferentes noches. Tampoco sabemos cuáles son los músculos más sensibles para captar la actividad electromiográfica anormal durante el sueño REM. Además, tampoco nos ayuda que no se haya definido numéricamente los términos “aumento excesivo del tono electromiográfico del mentón” y “aumento excesivo de tipo fásico en el mentón y en las extremidades”, que aparecen citados en los criterios diagnósticos del TCSR⁴. De hecho, no están establecidos los valores normales de actividad fásica y tónica muscular en la fase REM. Se han diseñado sistemas para cuantificar la actividad tónica y fásica en el sueño REM, pero son muy laboriosos y requieren mucho tiempo²³.

En algunos pacientes con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo, como en la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy o la parálisis supranuclear progresiva, la actividad electroencefalográfica durante la vigilia puede estar enlentecida y haberse perdido el ritmo alfa a favor de actividad teta (4-7 Hz). Esto dificulta la interpretación de las fases de sueño, especialmente la de la fase REM, en la que aunque haya movimientos ocu-

lares rápidos, ya no se conserva la atonía muscular. Por lo tanto, en algunos pacientes puede resultar difícil reconocer, desde el punto de vista electroencefalográfico, si estamos ante un estado de vigilia o ante un sueño REM sin atonía en un paciente con un enlentecimiento electroencefalográfico de base. El caso extremo de esta situación se conoce con el término “estado disociado”, en el que incluso clínica y polisomnográficamente es muy difícil saber si el paciente está despierto o dormido⁹. Un nuevo problema puede aparecer cuando los pacientes toman antidepresivos, ya que estos fármacos disminuyen la proporción de sueño REM, y por lo tanto reducen las posibilidades de detectar un REM anormal.

Por otra parte, los pacientes con TCSR también pueden presentar alteraciones durante el sueño no-REM. Los movimientos periódicos o aperiódicos de las extremidades son frecuentes, así como un aumento de la proporción del sueño profundo para la edad y el sexo del paciente¹. El TCSR también puede relacionarse con apneas obstructivas y centrales, especialmente cuando se asocia una enfermedad neurodegenerativa como la atrofia multisistémica^{24,25}.

FISIOPATOLOGÍA

A mediados de los años sesenta se documentó en gatos que lesiones experimentales inducidas en el tegmento mesopontino podían eliminar la atonía muscular característica de la fase REM y asociarse a movimientos bruscos durante esta fase²⁶. Posteriormente se observó que, según la localización y la extensión de la lesión en el tegmento mesopontino, el comportamiento del animal durante el sueño REM era más o menos complejo, variando desde mínimos movimientos bruscos hasta un comportamiento de ataque o defensa. Así, cuando la lesión involucraba al complejo del locus coeruleus y al núcleo pedunculopontino, el comportamiento del gato durante el sueño REM era el más complejo y elaborado²⁷. Recientemente, un estudio detallado en ratas ha involucrado a los núcleos subceruleus y preceruleus del tegmento mesopontino como las estructuras centrales del origen del sueño REM. El sueño REM aparece cuando estos núcleos se activan y lo dejan de hacer las estructuras que favorecen el sueño no-REM (la sustancia gris periacueductal, el tegmento lateral pontino, el locus coeruleus, el rafe dorsal y las células del hipotálamo posterior que secretan hipocretina) y se activan otras (el núcleo pedunculopontino, el núcleo laterodorsal del tegmen-

to y el núcleo preóptico ventrolateral). Las lesiones selectivas de los núcleos subceruleus y preceruleus produjeron un REM sin atonía y alteraciones en la corteza del hipocampo²⁸. Todos estos experimentos han servido como modelo animal del TCSR, ya que se cree que en este trastorno hay una disfunción en las estructuras del tegmento mesopontino y/o sus proyecciones que regulan el tono muscular durante el sueño, básicamente en el locus subcoeruleus y preceruleus. Esta afirmación se ha reforzado por la observación de que estas estructuras están gravemente dañadas en enfermedades neurodegenerativas a las que frecuentemente se asocia el TCSR, como en la enfermedad de Parkinson y en la atrofia multisistémica, y además porque, aunque de forma poco frecuente, lesiones estructurales isquémicas, neoplásicas o desmielinizantes en el tegmento mesopontino se han descrito en sujetos con TCSR²⁹. Además, en un paciente con TCSR idiopático que se ha estudiado histológicamente tras fallecer, se detectaron cuerpos de Lewy en el locus coeruleus y en la sustancia negra³⁰. Sin embargo, la espectroscopia por resonancia magnética centrada en el tegmento mesopontino de pacientes con TCSR idiopático no detecta disfunción neuronal ni otras alteraciones, quizá por las bajas sensibilidad y resolución de la técnica o porque en este grupo de sujetos no hay destrucción celular, sino una disfunción sutil en esta área anatómica³¹. También se ha demostrado en animales que lesiones experimentales en la parte ventral y medial del bulbo raquídeo se asocian a un sueño REM sin atonía.

EL TCSR es muy frecuente en las sinucleinopatías, es decir en las enfermedades neurodegenerativas asociadas a un depósito anómalo intracelular de la proteína alfa-sinucleína, como la enfermedad de Parkinson²⁰, la atrofia multisistémica²² y la demencia con cuerpos de Lewy²¹. Esto ha hecho pensar a diversos autores que el TCSR es secundario a un depósito anómalo intracelular de la proteína alfa-sinucleína³². Esta idea es interesante, pero probablemente no sea cierta, ya que el TCSR también aparece de forma frecuente en enfermedades neurodegenerativas, esporádicas o hereditarias, que se asocian al depósito de otras proteínas anómalas como en la enfermedad de Machado-Joseph³³ (proteína ataxina 3), el parkinsonismo por mutaciones en el gen de la parkina³⁴ (proteína parkina) o en la parálisis supranuclear progresiva (proteína tau)³⁵. Todas las entidades en que el TCSR es frecuente comparten la característica de presentar una importante neurodegeneración en el tronco del encé-

falo, y que probablemente lesiona a las estructuras que en condiciones normales modulan el sueño REM. Por otra parte, el hecho de que el contenido de los sueños sea emocional, desagradable y angustioso indica que el sistema límbico, además del tegmento mesopontino, también esté implicado en la fisiopatología del TCSR. Esta idea está reforzada por nuestra reciente descripción del TCSR en sujetos con encefalitis límbica sin aparente lesión directa en el tronco del encéfalo¹⁹. En estos casos, es posible que una lesión en el sistema límbico haya interrumpido sus conexiones anatómicas con las estructuras del tronco que regulan el sueño REM dando lugar al TCSR. Además, se ha descrito el TCSR en el insomnio letal familiar³⁶ y en la corea de Morvan³⁷, dos entidades que no se asocian a una lesión directa en el tronco del encéfalo. En resumen, la fisiopatología del TCSR parece ser que radica en una disfunción directa o indirecta de las estructuras del tronco del encéfalo que generan y modulan el sueño REM, especialmente los núcleos subceruleus y preceruleus, independiente de su origen o sustrato subcelular^{28,38}. Estos núcleos son ricos en glutamato y GABA, reciben proyecciones colinérgicas del núcleo pedunculopontino e hipocretinérgicas del hipotálamo, y son modulados por otras regiones con abundancia en células dopaminérgicas (sustancia negra), noradrenérgicas (locus coeruleus) y serotoninérgicas (rafe dorsal). Esto indica que no podemos identificar al TCSR como una entidad en que únicamente esté implicado un sistema de neurotransmisores.

TRATAMIENTO

El 85-90% de los pacientes responde al tratamiento con clonazepam en dosis entre 0,25 y 4 mg antes de acostarse. Esto ocurre tanto en la forma idiopática del TCSR como en la asociada a otra enfermedad^{1,8,9}. La dosis media óptima en nuestra serie, en las formas idiopática y sintomática, es de 1 mg^{8,15}. La respuesta favorable consiste en la disminución del número e intensidad de las conductas violentas y de los sueños desagradables. No es frecuente que estos pacientes desarrollen abuso o tolerancia, aunque en algunos pueda aparecer somnolencia, mareos, incontinencia e impotencia. La supresión del tratamiento hace que la clínica nocturna vuelva a aparecer inmediatamente. Tras un tratamiento efectivo clínicamente con clonazepam, los estudios polisomnográficos muestran la disminución de la actividad fásica muscular, pero se mantiene la actividad tónica muscular en el mentón²³.

No se sabe de forma precisa por qué el clonazepam es tan efectivo en el tratamiento de esta parasomnia, aunque se ha postulado que se deba a su acción serotoninérgica o dopaminérgica. Otras benzodiazepinas no son efectivas. La melatonina puede ser una alternativa a los casos en los que el clonazepam no es efectivo o no se tolera³⁹. También se ha descrito, de forma anecdótica, en algunos pacientes una mejoría clínica con donepezilo⁴⁰, levodopa⁴¹, pramipexol⁴² y carbamazepina⁴³. En la enfermedad de Parkinson, la estimulación crónica cerebral profunda de los núcleos subtalámicos no modifica el TCSR a pesar de mejorar la calidad subjetiva del sueño de estos pacientes⁴⁴. Para evitar lesiones, en algunos casos deberemos recurrir a apartar muebles de la cama, dormir separado de la pareja, poner barandillas acolchadas en la cama o colchones en el suelo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEP. *Sleep*. 2002;25:120-38.
2. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9:293-308.
3. Iranzo A, Santamaría J, Riquier M. Sleep and sleep disorders in Don Quixote. *Sleep Med*. 2004;5:97-100.
4. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. Second edition. ICSD-2. Diagnostic & coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 148-51.
5. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2005;28:203-6.
6. Boeve BF, Ferman TJ, Silber MH, Smith GE. Validation of a questionnaire for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2002;58 Suppl 3:A509.
7. Comella C, Stevens S, Stepanski E, Leurgans S. Sensitivity analysis of the clinical diagnostic criteria for REM behavior disorder (RBD) in Parkinson disease. *Neurology*. 2002;58 Suppl 3:A434.
8. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005;65:247-52.
9. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123:331-9.
10. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2006;5:424-32.
11. Iranzo A, Santamaría J. Bisoprolol-induced REM sleep behavior disorder. *Am J Med*. 1999;107:390-2.

12. Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*. 1992;15:226-35.
13. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MH. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement disorder. *Neurology*. 1996;46:388-93.
14. Schenck C, Bundlie SR, Mahowald M. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*. 2003;26:A316.
15. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder. *Lancet Neurol*. 2006;5:572-7. Disponible en: <http://neurology.thelancet.com>
16. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Márquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66:845-51.
17. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder. Toward a better nosologic definition. *Neurology*. 2005;64:780-6.
18. Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 1992;32:3-10.
19. Iranzo A, Graus F, Clover L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2006;59:178-82.
20. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59:585-9.
21. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia. *Neurology*. 1998;41:363-70.
22. Plazzi G, Corsini R, Provini F. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48:1094-7.
23. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*. 1992;42:1371-4.
24. Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E, and the Barcelona multiple system atrophy group. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Lancet*. 2000;356:1329-30.
25. Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E, et al. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology*. 2004;63:930-2.
26. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol (Paris)*. 1965;159:895-9.
27. Hendricks JC, Morrison A, Mann GL. Different behaviours during paradoxal sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res*. 1982;239:81-105.
28. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper C. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441:589-94.
29. Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, Otsuka Y, Fukuzaka S, Waki R. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000;55:894-5.
30. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1995;45:709-12.
31. Iranzo A, Santamaría J, Pujol J, Moreno A, Deus J, Tolosa E. Brainstem magnetic resonance proton spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2002;25:867-70.
32. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleopathy. *Mov Disord*. 2001;16:622-30.
33. Iranzo A, Muñoz E, Santamaría J, Vilaseca I, Milà M, Tolosa E. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord*. 2003;18:1179-83.
34. Kumru H, Santamaría J, Tolosa E, Valldeoriola F, Muñoz E, Martí MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in parkinsonism with *parkin* mutations. *Ann Neurol*. 2004;63:930-2.
35. Arnulf I. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*. 2005;28:349-54.
36. Lugaresi E, Provini F. Agyphia excitata: clinical features and pathophysiologic implications. *Sleep Med Reviews*. 2001;5:313-22.
37. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001;124:2417-26.
38. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63 Suppl 3:S8-11.
39. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder: an open labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-Sleep regulation. *Mov Disord*. 1999;14:507-11.
40. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000;55:870-1.
41. Tan A, Salgado M, Fahn S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to Levodopa. *Mov Disord*. 1996;11:214-6.
42. Fantini L, Gagnon JF, Filipini D, Beaudry M, Décary A, Montplaisir J. The effects of pramipexol in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003;61:1150-3.
43. Rambford CR. Carbamazepine in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 1993;16:33-4.
44. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría S, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg*. 2002;72:661-4.