

Los hallazgos PSG nocturnos en pacientes con narcolepsia incluyen latencia corta del sueño, alteración excesiva del sueño con frecuentes despertares, reducción del tiempo total de sueño, movimientos corporales excesivos y reducción de sueño de ondas lentas y SOREM (observados en el 40-50% de los pacientes). Algunos pacientes narcolépticos también pueden tener apneas del sueño (Figura 72.16), especialmente apneas centrales. En aproximadamente el 9-59% de los pacientes se han observado PLMS y se ha descrito un TCR en cerca del 12% de los pacientes narcolépticos.

Los hallazgos PSG en la MSA o síndrome de Shy-Drager muestran reducción de ondas lentas, REM y duración total del sueño; aumento de la latencia del sueño; un número aumentado de despertares durante el sueño; ausencia de atonía muscular en sueño REM en quienes tienen un TCR y diversas arritmias respiratorias, como se ha descrito previamente. En pacientes con OPCA se han descrito hallazgos similares, pero menos intensos.

En la EA las manifestaciones esenciales de las alteraciones de la arquitectura del sueño son la reducción del tiempo total de sueño, el descenso de sueño REM y de ondas lentas, la reducción de husos del sueño y complejos K, un aumento de despertares nocturnos y fragmentación del sueño. Existe una alta incidencia de apnea del sueño en los pacientes con EA en comparación con los sujetos de control de la misma edad.

En la EP el estudio PSG muestra diversos cambios de la arquitectura del sueño; disminución de la eficiencia del sueño, aumento de despertares, fragmentación del sueño, disminución de sueño REM y de ondas lentas y husos del sueño, alteración del ciclo de sueño

NREM-REM, ausencia de atonía muscular y presencia de mayor actividad EMG en quienes presentan un TCR.

Los hallazgos PSG característicos del TCR consisten en ausencia de atonía muscular y aumento de actividad EMG en los miembros superiores e inferiores (Fig. 72.17) durante el sueño REM. Es importante registrar el EMG de los miembros superiores e inferiores, porque en algunos pacientes con TCR se detecta actividad EMG en los brazos, pero no en las piernas.

En el SPI los registros PSG muestran una alteración del sueño y PLMS (v. Fig. 72.15), que se encuentra en al menos el 80% de los pacientes. El diagnóstico de PLMS se basa en el índice de PLMS (número de PLMS por hora de sueño); un índice de PLMS de hasta 5 se considera normal. Un índice de PLMS alto con despertares es más significativo que el índice sin despertares.

Los hallazgos PSG de miopatías como la distrofia de Duchenne y otras distrofias musculares, además de la distrofia miotónica, pueden incluir fragmentación y desorganización del sueño, mayor número de despertares, reducción del tiempo total de sueño, ASO centrales, mixtas y de vías aéreas superiores o hipopneas asociadas a desaturación de oxígeno, y desaturación de oxígeno no apneica que empeora durante el sueño REM. Pueden observarse hallazgos similares en polineuropatías o trastornos de la unión neuromuscular. Además, en las polineuropatías dolorosas y en patologías neuromusculares asociadas a dolor y calambres musculares, el estudio PSG puede mostrar insomnio al principio del sueño y reducción de la eficiencia del sueño.

Los hallazgos PSG en la ELA pueden consistir en hipopnea y apnea central, mixta o de vías aéreas superiores, e hipoventilación,

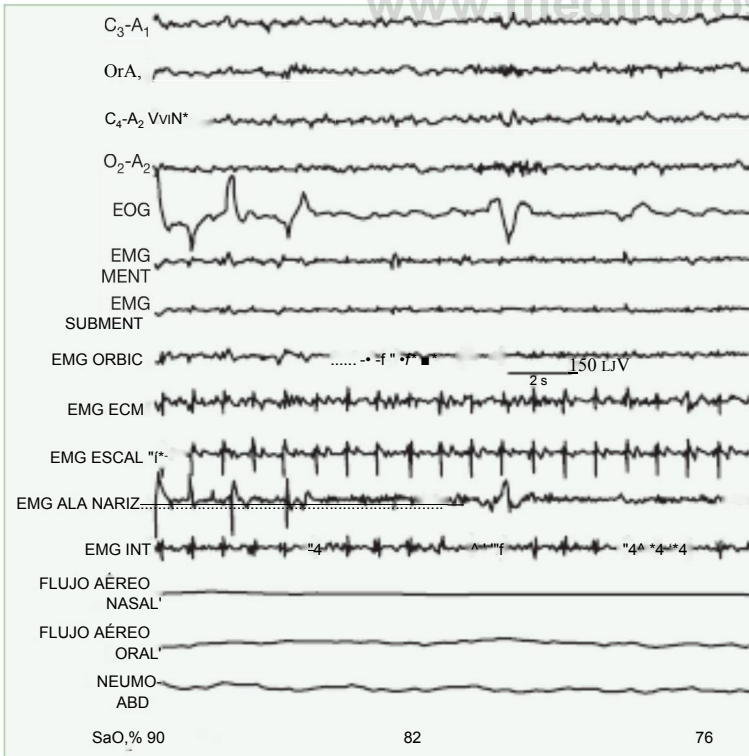


FIGURA 72.1 6 Registro polisomnográfico de un paciente con narcolepsia y apnea del sueño. Cuatro canales superiores, electroencefalograma. NEUMO ABD: neumograma abdominal; EMG: electromiogramas; EOG: electrooculograma; INT: intercostal, MENT: mentoniano; ORBIC: orbicular de los labios; ESCAL: escaleno anterior; ECM: músculo esternocleidomastoideo; SUBMENT: submentoniano. Obsérvese la apnea central durante el sueño de movimientos oculares rápidos.

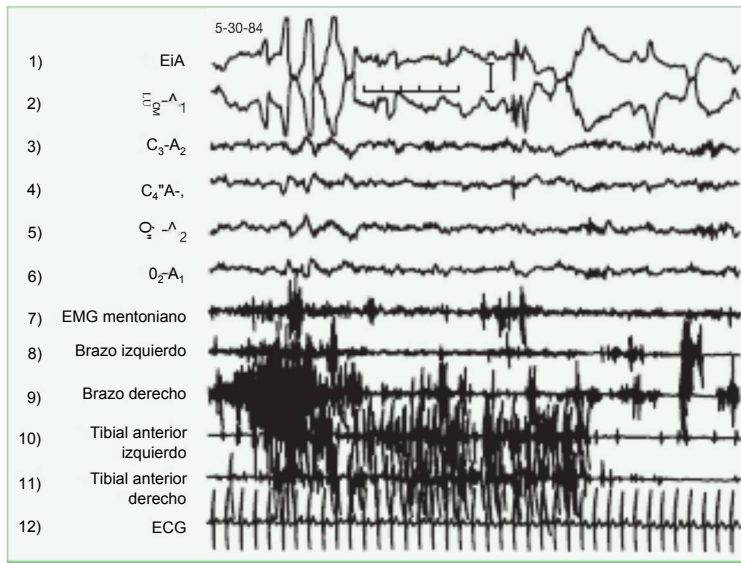


FIGURA 72.17 Parte del registro

polisomnográfico de un hombre de 64 años de edad con trastorno conductual durante el sueño con movimientos oculares rápidos. El electroencefalograma (C₃-A₂, C₄-A₁, O₁-A₂, O₂-A₁) muestra un patrón mixto con actividades rápidas de baja amplitud y actividades theta. El electromiograma (EMG) mentoniano y los EMG de los brazos derecho e izquierdo y de los músculos tibiales anteriores izquierdo y derecho muestran un aumento tónico del tono muscular con aumento fásico superpuesto. ECG: electrocardiograma. (Reproducido con permiso de: Broughton, R. «Behavioral parasomnias», en *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, ed. S. Chokroverty, Butterworth-Heinemann, Boston. Cortesía de los Dres. Carlos Schenck y Mark Mahowald.)

especialmente durante el sueño REM, asociado a desaturación de oxígeno y fragmentación del sueño.

Estudio video-polisomnográfico

El estudio video-PSG es importante para documentar movimientos anormales y de la conducta durante el sueño nocturno en pacientes con parasomnias, como TCR, epilepsia nocturna (Fig. 72.18) y otros movimientos inusuales que se producen durante el sueño. Las parasomnias generalmente se diagnostican a partir de la historia clínica, pero a veces se necesita un estudio video-PSG para documentar la patología. Ante la sospecha de epilepsia nocturna, se necesita un estudio video-PSG empleando electrodos adicionales para incluir EEG de canales múltiples y montajes múltiples para cubrir las regiones parasagital y temporal para la detección óptima de actividades epileptiformes. Lo idóneo si se sospecha epilepsia del sueño es que el registro video-PSG sea capaz de analizar el EEG a la velocidad EEG estándar de 30 mm por segundo para identificar las descargas epileptiformes. Se recomiendan múltiples canales EMG para registrar músculos adicionales (p. ej., músculos flexores y extensores del antebrazo) en pacientes con sospecha de TCR.

Test de latericias múltiples del sueño

El MSLT es una prueba importante para documentar eficazmente la SDE. La narcolepsia es la indicación más importante para realizar el MSLT. La presencia de dos inicios de sueño REM (SOREM) en cuatro o cinco registros y una latencia de inicio del sueño de menos de 8 minutos sugieren claramente un diagnóstico de narcolepsia (AASM, 2005) (Fig. 72.19). Las alteraciones de los mecanismos reguladores del sueño REM (p. ej., SAOS, síndrome de sueño insuficiente inducido por la conducta, uso de fármacos supresores de REM) o una alteración del ritmo circadiano del sueño también pueden causar alteraciones del sueño REM durante el MSLT.

Prueba de mantenimiento de la vigilia

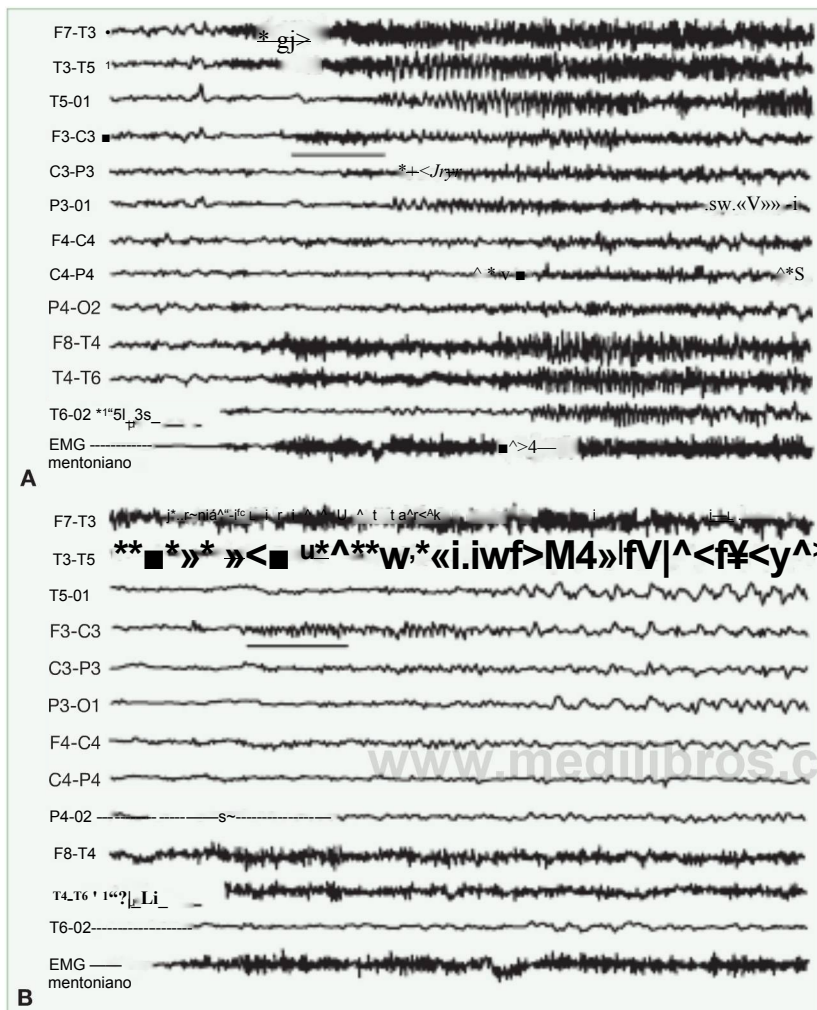
La prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT) es una variante de la MSLT que mide la capacidad del paciente de mantenerse despierto. También consiste en cuatro a cinco pruebas de mantenerse despierto, repetidas cada 2 horas. Cada prueba termina si no se produce sueño después de 40 minutos o inmediatamente después de los tres primeros *epochs* consecutivos en la fase 1 de sueño NREM o el primer *epoch* en cualquier otra fase del sueño (AASM, 2005). El resultado es anormal si la latencia media del sueño es inferior a 8 minutos. La MWT es menos sensible que el MSLT como prueba diagnóstica de la narcolepsia, pero es más sensible para evaluar el efecto del tratamiento (p. ej., administración de CPAP en SAOS y terapia estimulante en la narcolepsia).

Actigrafía

Es otra prueba de laboratorio para evaluar los trastornos del sueño que utiliza un actígrafo (también conocido como *actómetro*) que se coloca en la muñeca o el tobillo para registrar la aceleración o desaceleración de los movimientos corporales (Fig. 72.20) e indirectamente indica la fase del sueño o vigilia. El actígrafo puede llevarse durante días o semanas. Esta prueba complementa un registro o diario del sueño para diagnosticar trastornos del ritmo circadiano del sueño (Fig. 72.21), además de evaluar a los pacientes con insomnio (Fig. 72.22) y los que tienen somnolencia diurna prolongada.

Estudios electroencefalográficos especiales en la epilepsia nocturna

Además del registro EEG estándar, puede ser necesario realizar un registro EEG ambulatorio de 24 horas y la monitorización video-EEG a largo plazo para documentar las crisis. Si los resultados del registro EEG, la monitorización a largo plazo y la neuroimagen no



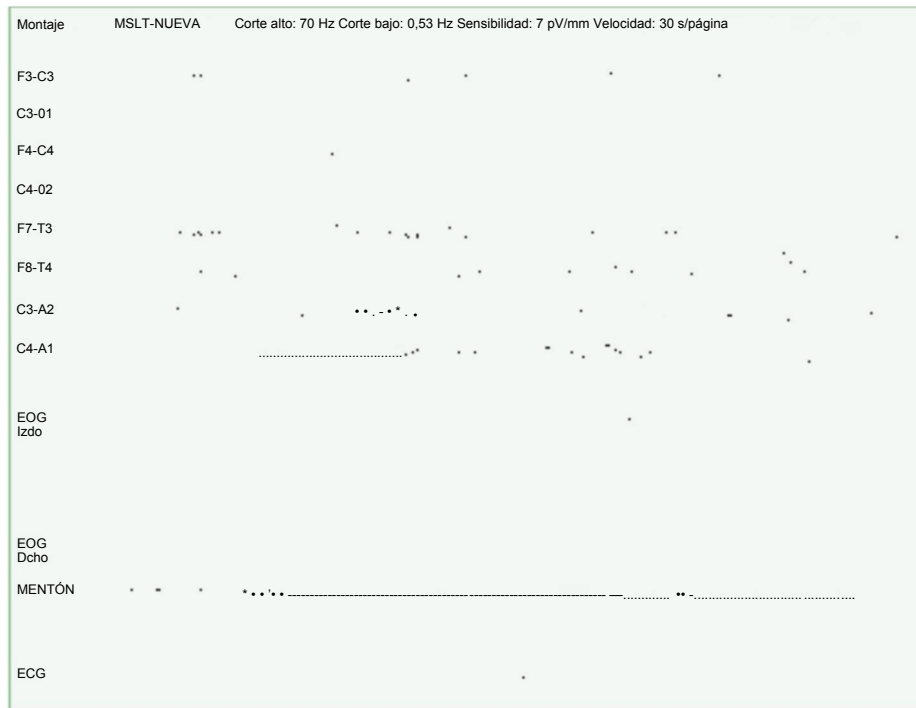


FIGURA 72.1 9 Un caso de narcolepsia. Mujer de 60 años con episodios intermitentes nuevos de debilidad súbita transitoria y bilateral de las piernas, somnolencia diurna excesiva y períodos intermitentes de confusión transitoria. El electroencefalograma (EEG) diurno fue normal.

La polisomnografía nocturna mostró cambios de la arquitectura del sueño, con una latencia inmediata de inicio del sueño, presencia de sólo un ciclo de sueño de movimientos rápidos oculares (REM), con descenso del porcentaje de sueño REM (7%), aumento del índice de despertares de 23, sin apnea ni movimientos periódicos de las piernas asociados y con mioclonía fragmentaria excesiva en sueño NREM y REM. El test de latencias múltiples del sueño (MSLT) mostró una latencia de sueño media de 1,6 minutos, compatible con somnolencia patológica y la presencia de 2 (de 4) registros de inicio de sueño REM, indicativo de la disregulación del sueño REM observada en la narcolepsia. El *epoch* de 30 segundos de la MSLT muestra la presencia de inicio de sueño REM siete minutos después del inicio del sueño. Se observan episodios importantes de sueño REM en los canales del electrooculograma y electrodos EEG temporales anteriores. (De: *Atlas of Sleep Medicine*, eds. S. Chokroverty, R. Thomas y M. Bhatt, Butterworth/Elsevier, 2005, Fig. 11A.1.)

deficiencia maxilomandibular. Son importantes cuando se planea el tratamiento quirúrgico. En estudios de investigación, las áreas transversales de las vías aéreas superiores durante la vigilia pueden medirse mediante TC o RM (Robinson y Guilleminault, 2008).

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar excluyen la presencia de una enfermedad broncopulmonar intrínseca, que puede afectar a los trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Las pruebas de función pulmonar incluyen una evaluación de las funciones pulmonares (volumen espiratorio forzado en 1 segundo [FEV₁], capacidad vital forzada [FVC], cociente FEV₁/FVC, tasa de flujo espiratorio máximo y tasa de flujo espiratorio forzado), la medición de volúmenes pulmonares (capacidad pulmonar total, volumen residual y capacidad residual funcional), la distribución y transferencia de gases y la gasometría arterial (P_{O₂} y PCO₂). Debe evaluarse específicamente la función de los músculos respiratorios de los individuos con trastornos neuromusculares y es

importante medir las presiones inspiratorias y espiratorias máximas estáticas. Por último, puede ser necesario realizar el control químico de la respiración (respuestas ventilatorias hipercápnicas e hipóxicas) para evaluar las funciones respiratorias y los sistemas de control en pacientes con varios trastornos neurológicos que producen disfunción de los controladores respiratorios metabólicos además de en pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwick).

Electrodiagnóstico de los músculos respiratorios

Los registros EMG de los músculos de las vías aéreas superiores, diafragmáticos e intercostales pueden detectar una afectación de estos músculos en varias enfermedades neurológicas. El registro EMG laríngeo puede detectar una paresia laríngea en pacientes con MSA y estridor laríngeo. Un estudio de conducción de los nervios frénicos e intercostales puede detectar una neuropatía frénica e intercostal, que puede producir afectaciones musculares diafragmáticas e intercostales en algunos pacientes con trastornos neurológicos.

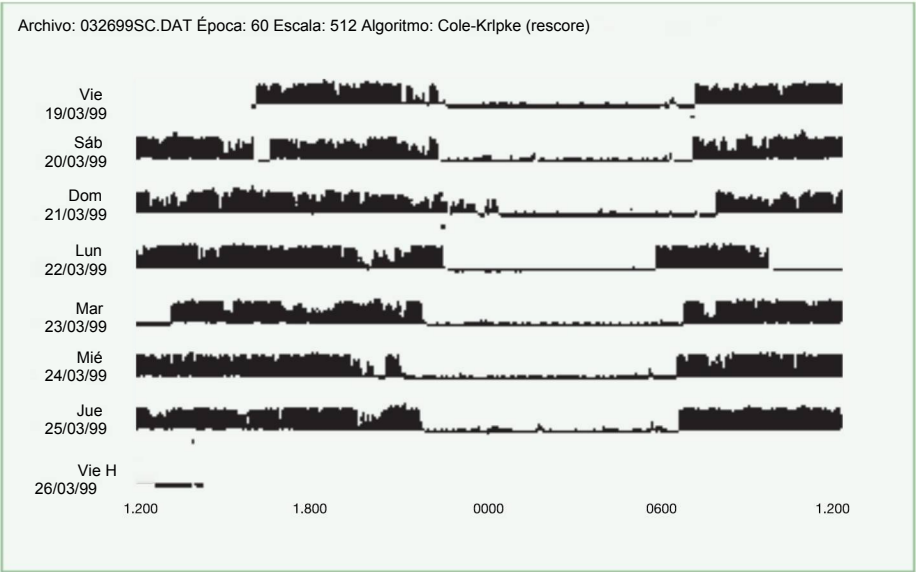


FIGURA 72.20 Horario sueño/vigilia normal. Registro actiográfico de la muñeca de una mujer sana de 55 años sin problemas para dormir. Muestra un ciclo sueño/vigilia bastante regular, excepto la noche de un fin de semana (tercero desde arriba). Se acuesta entre las 22:30 h y las 23:00 h y se despierta hacia las 7:00 h, excepto el tercer día. Los cambios y movimientos fisiológicos del cuerpo durante el sueño se indican con **barras negras** en las áreas blancas. El período de vigilia está indicado por **barras negras**. (De: *Atlas of Sleep Medicine*, eds. S. Chokroverty, R. Thomas y M. Bhatt, Butterworth/Elsevier, 2005, Fig. 11B.1.)

Otras pruebas de laboratorio

Siempre deben realizarse pruebas de laboratorio adecuadas para excluir cualquier trastorno médico con sospecha de ser la causa del insomnio o la hipersomnia de un paciente. Estas pruebas pueden incluir análisis de sangre y orina. ECG, ECG-Holter, radiografía de tórax y otros estudios para descartar trastornos digestivos, pulmonares, cardiovasculares, endocrinos y renales. En casos infrecuentes puede ser

necesario realizar pruebas de función autónoma en pacientes con insuficiencia autónoma que produce una alteración del sueño o un trastorno respiratorio relacionado con el sueño para diagnosticar la patología primaria. En pacientes con narcolepsia puede realizarse la tipificación HLA porque la mayoría de estos pacientes muestran positividad de los antígenos FILA DR2DQ1 y DQB 1*0602 (Mignot, 1998). Otra prueba importante es la medición de los niveles de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo, que se encuentran bajos

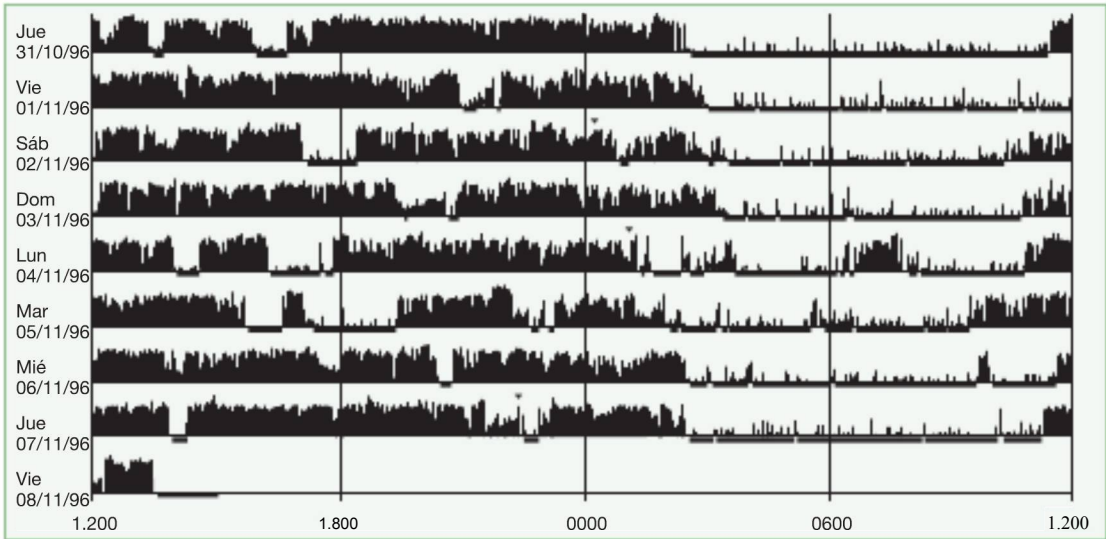


FIGURA 72.21 Registro actiográfico de un hombre de 29 años con síndrome de fase del sueño retrasada. La cronología del período de sueño está retrasada. El sueño se produce generalmente entre las 3 de la madrugada y aproximadamente las 10-11 h de la mañana (**áreas más claras**). Las áreas oscuras representan los períodos de actividad.

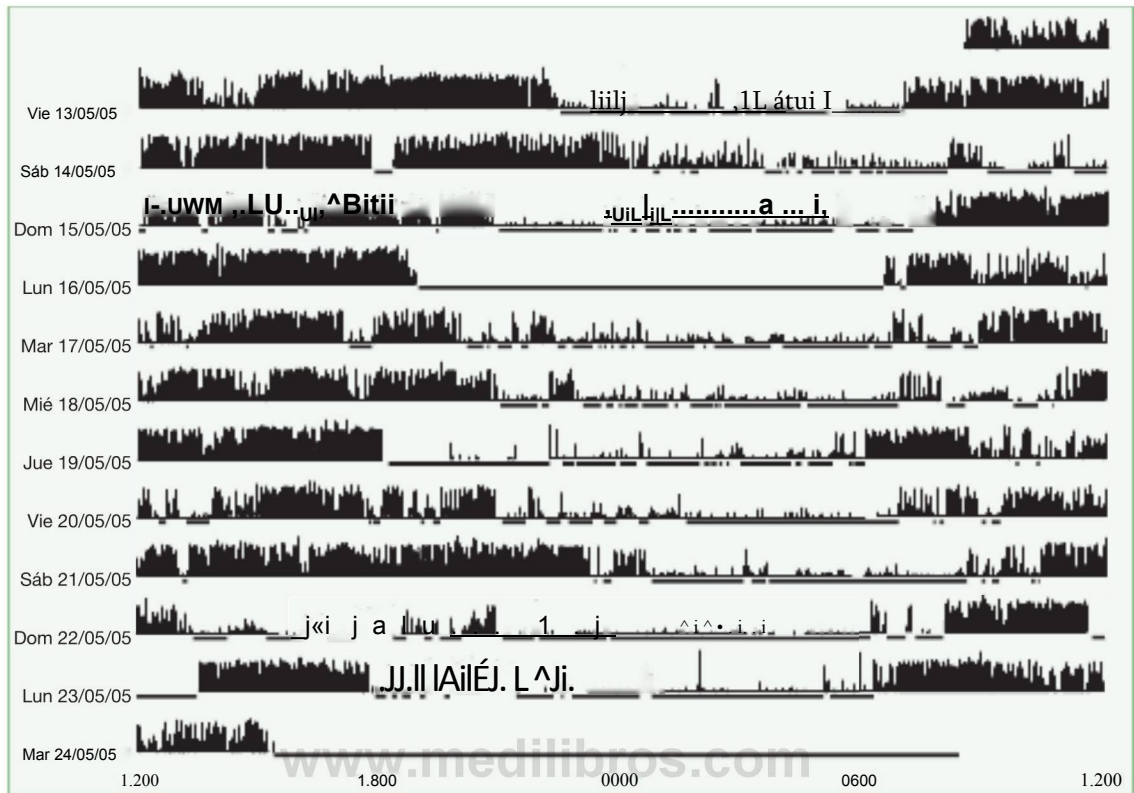


FIGURA 72.22 Horario de sueño/vigilia Irregular. Registro actigráfico de la muñeca de una mujer de 55 años con historia de insomnio de inicio y mantenimiento del sueño. El actígrafo muestra un inicio del sueño y de la hora de despertarse irregular. El período de sueño se indica con áreas blancas y la vigilia, con barras negras.

(por debajo de 110 pg/ml) en pacientes con narcolepsia-cataplejía que son HLA DQB 1*0602 positivos (Mignot et al, 2002). En pacientes con narcolepsia sin cataplejía y en algunas otras patologías neurológicas, la hipocretina normal puede ser normal baja. En pacientes seleccionados en los que se sospeche una SDE de causa psiquiátrica, puede ser útil realizar pruebas neuropsiquiátricas (p. ej., el Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

En pacientes con SPI es importante realizar estudios EMG y de conducción nerviosa para excluir polineuropatías o radiculopatías lumbosacras y otros trastornos de la motoneurona inferior que pueden asociarse a SPI o producir síntomas parecidos al SPI idiopático. Otras pruebas de laboratorio importantes en pacientes con SPI incluyen las necesarias para excluir diabetes mellitus, uremia, anemia y otras patologías asociadas. Es especialmente importante obtener las concentraciones séricas de hierro (con ferritina y transferrina), folato sérico, glucemia en ayunas, uremia y creatinina. En un subgrupo de pacientes con SPI, las concentraciones séricas de hierro y ferritina son bajas; es importante medirlas porque la corrección de estas alteraciones puede mejorar el trastorno. Persiste la controversia sobre el papel de la biopsia del nervio. En la gran ma-

yoría de los pacientes, la biopsia del nervio no es necesaria, pero puede realizarse con fines de investigación y cuando existe una firme sospecha de polineuropatía.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El principio del tratamiento de los trastornos del sueño es encontrar la causa de la alteración del sueño y tratar adecuadamente la patología primaria o comórbida que la causa. Si no se dispone de un tratamiento satisfactorio para la patología primaria o no se resuelve el problema, entonces el tratamiento debe dirigirse a una alteración del sueño específica. Está más allá del ámbito de este capítulo hablar del tratamiento de varios trastornos neurológicos y médicos que causan una alteración del sueño, por lo que se remite al lector a los textos convencionales. Deben aplicarse algunas medidas de higiene del sueño generales (Tabla 72.33) a todos los pacientes con trastornos del sueño. A continuación se explica brevemente el tratamiento de los trastornos del sueño más frecuentes.

TABLA 72.33

Medidas de higiene del sueño

- Mantener un horario sueño/vigilia regular, incluidos los fines de semana
- Evitar bebidas con cafeína después de comer
- Evitar fumar, especialmente por la tarde
- Evitar el alcohol poco antes de acostarse
- Limitar el sueño a la cantidad necesaria para sentirse descansado
- No acostarse con hambre
- Adecuar el ambiente de la habitación
- No dedicarse a planificar las actividades del día siguiente a la hora de acostarse
- Hacer ejercicio regularmente durante 20-30 minutos, preferentemente 4-5 horas antes de acostarse y nunca inmediatamente antes de acostarse

Tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía

El tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas incluyen siestas diurnas cortas programadas, medidas de higiene del sueño y acudir periódicamente a grupos de apoyo de narcolepsia. Para los episodios de sueño narcoléptico, el tratamiento de elección es la administración de un estimulante como modafinilo, metilfenidato, dextroanfetamina o metanfetamina. El fármaco más usado inicialmente en pacientes recién diagnosticados es el modafinilo, un nuevo promotor de la vigilia (Mittler et al, 2000). Si falla, el metilfenidato es el siguiente fármaco de elección. En el 65-80% de los pacientes puede obtenerse una mejoría significativa de la SDE y de los episodios de sueño. Para el tratamiento de la cataplejía o de otros síntomas de narcolepsia, se usan con éxito los antidepresivos tricíclicos (p. ej., protriptilina, imipramina y clomipramina) y los ISRS, como la fluoxetina. En algunos pacientes, la viloxazina, un ISRS combinado con un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, ha sido útil cuando han fallado otros fármacos. Recientemente se ha aprobado el oxibato de sodio o el ácido γ -hidroxibutírico (GHB) para el tratamiento de la cataplejía (Xyrem International Study Group, 2005). En varios ensayos de fármacos, se ha observado que es útil para reducir los episodios catapléjicos. El fármaco actúa como hipnótico y consolida el sueño REM y de ondas lentas. Debido a su corta semivida, el oxibato sódico debe administrarse en dos dosis nocturnas divididas a la hora de acostarse y de 2,5 a 4 horas después. Puede administrarse una combinación de fármacos en casos resistentes de narcolepsia-cataplejía. En la Tabla 72.34 se enumeran los fármacos para tratar el síndrome de narcolepsia-cataplejía. El tratamiento de la hipersomnia idiopática es similar al tratamiento estimulante de la narcolepsia, aunque la respuesta terapéutica no es satisfactoria en esta patología.

Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño

El tratamiento del SAOS de las vías aéreas superiores consiste en medidas generales, terapia farmacológica, dispositivos mecánicos y procedimientos quirúrgicos (Tabla 72.35). Las medidas generales incluyen evitar el alcohol, especialmente por la tarde, y los sedantes e hipnóticos, porque empeoran los trastornos respiratorios relaciona-

TABLA 72.34

Tratamiento farmacológico del síndrome de narcolepsia-cataplejía

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LOS EPISODIOS DE SUEÑO NARCOLÉPTICO

- Modafinilo: 200 mg/día y hasta un máximo de 400 mg/día
- Metilfenidato: 5 mg tres veces al día, con una dosis máxima de 50 mg/día y de forma extraordinaria, 100 mg/día
- Dextroanfetamina: 5 mg dos veces al día, hasta 50 mg/día
- Metanfetamina: 5 mg dos veces al día, hasta 50 mg/día

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA CATAPLEJÍA Y OTROS SÍNTOMAS

- Imipramina: 75-150 mg/día
- Clomipramina: 75-125 mg/día
- Protriptilina: 5-20 mg/día
- Fluoxetina: 20 mg/día, hasta un máximo de 80 mg/día
- Viloxazina: 150-200 mg/día
- Oxibato sódico: 3-9 g en dos dosis divididas (primera dosis al acostarse y segunda dosis 4 horas después)

TABLA 72.35

Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño de las vías aéreas superiores

MEDIDAS GENERALES

- Evitar el alcohol y los hipnóticos-sedantes, especialmente por la tarde
- Perder peso en caso de sobrepeso
- Evitar la privación de sueño
- Participar en un programa regular de ejercicios
- Evitar dormir en decúbito supino

DISPOSITIVOS MECÁNICOS

- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)
- Presión positiva en la vía aérea a dos niveles (BIPAP)
- Auto-CPAP
- Prótesis dentales, como un dispositivo de avance mandibular
- Prótesis para sujetar la lengua

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

- Uvulopalatofaringoplastia (UPFP)
- UPFP asistida por láser (LAUP)
- UPFP de radiofrecuencia (somnoplastia)
- Implantes palatales
- Cirugía nasal
- Avance maxilomandibular
- Avance de hioides anterior
- Amigdalectomía y adenoidectomía
- Traqueostomía (infrecuente en la actualidad)

dos con el sueño. Otras medidas generales son perder peso en caso de sobrepeso u obesidad, un programa regular de ejercicios, evitar la privación de sueño y evitar dormir en decúbito supino.

Tratamiento farmacológico

Este tratamiento sigue sin ser satisfactorio (Morgenthaler et al, 2006); en casos muy leves, se ha conseguido un alivio parcial con protripti-

lina y medroxiprogesterona, pero estos fármacos actualmente no suelen usarse. Se han encontrado casos aislados del uso de ISRS en casos leves y corticosteroides tópicos nasales para el SAOS en niños, con un mínimo beneficio. En un subgrupo de pacientes con SAOS tratados con titulación de CPAP y con somnolencia diurna residual, el modafinilo, un nuevo promotor de la vigilia, ha sido útil como tratamiento adjunto.

Dispositivos mecánicos

Los dispositivos útiles para el SAOS (Kushida et al, 2006) incluyen CPAP nasal, presión positiva de la vía aérea a dos niveles (BiPAP) y administración de CPAP. El tratamiento de elección para el SAOS de moderado a grave es la administración de CPAP, que es eficaz en más del 70% de los casos. La CPAP actúa como férula neumática que abre el paso de las vías aéreas superiores, eliminando las apneas obstructivas, las hipoxemias, los ronquidos y la fragmentación del sueño. La CPAP óptima debe determinarse durante un registro PSG nocturno. Algunos pacientes pueden necesitar administración de BiPAP, que libera una presión más alta durante la inspiración y menor durante la espiración. Es fundamental realizar visitas de seguimiento regular, especialmente poco después de recomendar el tratamiento con CPAP, para el buen cumplimiento de la prescripción. La unidad debe usarse regularmente durante el sueño nocturno. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones potencialmente mortales como arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar y esencial, ictus y deterioro cognitivo. Hace poco que están disponibles las máquinas auto-CPAP, que ajustan automáticamente la presión según los episodios de respiración anormal detectados. Sigue sin determinarse el papel de estos dispositivos. En pacientes con trastornos neuromusculares puede ser precisa ventilación con presión positiva intermitente por mascarilla nasal para tratar la hipoventilación o la apnea del sueño.

Tratamiento quirúrgico

En algunos pacientes seleccionados que no siguen el tratamiento con CPAP o en casos de leves a moderados que rechazan el tratamiento con CPAP, puede probarse la uvulopalatofaringoplastia (UPFP), incluida la UPFP asistida por láser y de radiofrecuencia (somnoplastia); estas intervenciones han tenido un éxito limitado. Las prótesis dentales (Kushida et al, 2006) pueden reducir los ronquidos y ayudar a los pacientes a controlar la apnea del sueño de leve a moderada, pero es imposible predecir qué pacientes responderán a un tratamiento concreto. La prótesis para sujetar la lengua es otra medida para tratar la apnea del sueño de resultados imprevisibles. Se ha observado una mejoría en hasta el 50% de los pacientes a los que se han aplicado estas prótesis dentales o un tratamiento UPFP, pero muchos aún necesitan CPAP más adelante para eliminar las apneas residuales. En un pequeño número de pacientes con SAOS que no responden a la terapia con CPAP se han probado otros procedimientos quirúrgicos de las vías aéreas superiores (p. ej., avance maxilomandibular, osteotomía mandibular con avance geniogloso, resuspensión del hioides), con resultados variables. En niños con SAOS, la amigdalectomía y la adenoidectomía han sido satisfactorias en la mayoría de casos. La afectación respiratoria grave o la apnea grave asociada a arritmias cardíacas peligrosas que crean un situación potencialmente mortal puede requerir una traqueostomía de urgencia.

Tratamiento de la respiración de Cheyne-Stokes y de la apnea central del sueño

La apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes asociada a insuficiencia cardíaca, requiere un tratamiento agresivo de la insuficiencia cardíaca (p. ej., betabloqueadores, digoxina, diuréticos) y, si es necesario, un trasplante cardíaco. Las medidas para mejorar la ventilación incluyen CPAP o BiPAP, administración de oxígeno y modulación de gases con inhalación de dióxido de carbono por mascarilla nasal, además de la administración de teofilina y acetazolamida. Se ha observado que la acetazolamida es útil en la respiración de Cheyne-Stokes asociada a grandes alturas. Se pensaba que la administración de CPAP mejoraba la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero en un reciente estudio canadiense a gran escala (Bradley et al, 2005) no se observó ninguna mejoría de la mortalidad, pero sí una mejoría de la fracción de eyección y otras medidas, lo que plantea dudas sobre la utilidad de la CPAP en la insuficiencia cardíaca congestiva con respiración de Cheyne-Stokes y apnea central del sueño. Otro tratamiento que ha resultado útil en pacientes con respiración de Cheyne-Stokes y apnea central del sueño es la ventilación servoadaptada (Philippe et al, 2006). Aún no se ha determinado el papel de esta medida terapéutica en cuanto a los beneficios a largo plazo.

Tratamiento del insomnio

El primer paso en el tratamiento del insomnio es evaluar de qué tipo es (v. Tablas 72.12, 72.13 y *ICSD-2* [Tabla 72.9]) y el tratamiento de las patologías comórbidas asociadas. El tratamiento debe dividirse en líneas generales en dos clases: farmacológico y no farmacológico.

Tratamiento farmacológico

La base del tratamiento para el insomnio de adaptación (insomnio agudo, transitorio o a corto plazo) es la medicación hipnótica usada con criterio. Este tratamiento debe durar de unas pocas noches a 4 semanas como máximo. Los hipnóticos más usados son los agonistas del receptor de las benzodiazepinas, que actúan sobre el complejo del receptor GABA_A. Antes se usaban sobre todo las benzodiazepinas, pero debido a sus efectos secundarios y a la disponibilidad de agonistas del receptor de las benzodiazepinas más nuevos, con semividas más cortas y menos efectos secundarios, los fármacos más antiguos ahora se usan muy poco. Los agonistas del receptor de las benzodiazepinas más nuevos usados con mayor frecuencia incluyen el zolpidem (regular y de liberación controlada), el zaleplón y la eszopiclona. Los agonistas del receptor de la melatonina (es decir, ramelteón) también pueden usarse para el insomnio de inicio del sueño. Los pacientes que no responden a estos medicamentos pueden tratarse con benzodiazepinas, especialmente de acción intermedia (p. ej., temazepam).

Para el insomnio crónico, el mejor tratamiento son las medidas no farmacológicas junto con el uso prudente de hipnóticos. El uso intermitente de hipnóticos es especialmente útil en pacientes con insomnio crónico primario y psicofisiológico o cuando el paciente no responde adecuadamente a las medidas no farmacológicas. La eficacia del uso no nocturno (p. ej., tres a cinco noches por semana) se ha demostrado en algunos ensayos clínicos, pero se necesitan más estudios para confirmar la utilidad del uso no nocturno de los hipnóticos (Hajak, 2006). En general, los hipnóticos deben desaconsejarse para el insomnio crónico. También están contraindicados en el embarazo y también deben evitarse o usarse con prudencia en pacientes con alcoholismo o enfermedad renal, hepática o pulmonar; deben evitarse en pacientes con

síndrome de apnea del sueño. Los antidepresivos sedantes (p. ej., trazodona, amitriptilina, doxepina, mirtazapina) se han usado en pacientes con insomnio comórbido con depresión, pero no se han realizado estudios a doble ciego, controlados con placebo para conocer la efectividad de estos fármacos. Los antipsicóticos más nuevos que tienen propiedades hipnóticas (p. ej., olanzapina, quetiapina, risperidona) no deben usarse en el insomnio crónico, salvo que el insomnio se asocie a psicosis. Muchos pacientes con insomnio crónico usan fármacos de venta sin receta (p. ej., difenhidramina, melatonina y valeriana). Estos fármacos tienen algunas propiedades hipnóticas, pero tienen efectos secundarios y efectos a largo plazo no conocidos; por tanto, debe desaconsejarse su empleo. En la Tabla 72.36 se enumeran los fármacos usados para tratar el insomnio.

TABLA 72.36

Fármacos usados para tratar el insomnio

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LAS BENZODIAZEPINAS

Clonazepam: 0,25-1 mg al acostarse
Estazolam: 1-2 mg al acostarse
Flurazepam: 15-30 mg al acostarse
Lorazepam: 1-2 mg al acostarse
Quazepam: 7,5-15 mg al acostarse
Temazepam: 7,5-30 mg al acostarse

FÁRMACOS NO BENZODIAZEPÍNICOS

Eszopiclona: 1-3 mg al acostarse
Zaleplón: 10-20 mg al acostarse
Zolpidem LP: 6,25-12,5 mg al acostarse
Zolpidem (regular): 5-10 mg al acostarse

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE MELATONINA
(RECEPTORES MT₁ Y MT₂)

Ramelteón: 8 mg al acostarse

ANTI DEPRESIVOS

Amitriptilina: 25-100 mg al acostarse
Doxepina: 25-100 mg al acostarse
Mirtazapina: 7,5-45 mg al acostarse
Trazodona: 50-150 mg al acostarse

Antihistamínicos
Melatonina

Tratamiento no farmacológico

Debería ser la base del tratamiento del insomnio crónico y consiste en medidas de higiene del sueño, control de estímulos, restricción de sueño, relajación y terapias cognitivas. La combinación de todas estas medidas es la terapia cognitivo-conductual. Las medidas de higiene del sueño simplemente comportan seguir algunos pasos con sentido común para abordar los factores homeostáticos y circadianos (v. Tabla 72.33). La terapia de control de estímulos se dirige a desaconsejar las asociaciones aprendidas entre el dormitorio y la vigilia y a recuperar el dormitorio como principal estímulo para el sueño (Tabla 72.37). Se ha descrito que estas técnicas mejoran los problemas de insomnio en aproximadamente el 50% de los individuos al cabo de 1 año.

La terapia de relajación incluye la relajación muscular progresiva; puede añadirse la retroalimentación para reducir el despertar somático. La terapia de restricción de sueño se basa en el principio de que limitar

TABLA 72.37

Tratamiento del control de estímulos

Acostarse sólo cuando se tenga sueño
Levantarse si no puede dormirse en unos 20 minutos e ir a otra habitación. Volver a la cama sólo cuando se tenga sueño. Repetir este paso tantas veces como sea necesario durante la noche
No mirar la televisión, leer, comer ni preocuparse mientras se está en la cama
Poner el despertador a una hora fija cada mañana, incluidos los fines de semana
No hacer la siesta durante el día

la duración total del sueño en la cama puede mejorar la eficacia del sueño. La duración total del sueño se aumenta luego gradualmente para mejorar el nivel de rendimiento diurno y la calidad global del sueño. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con insomnio se benefician de este régimen. No se ha establecido el mejor método no farmacológico, pero la terapia cognitivo-conductual se asocia a una mejoría más sostenida del sueño (Morin y Benca, 2008).

Tratamiento del síndrome de las piernas inquietas-
movimientos periódicos de las piernas durante
el sueño

Para tratar el SPI se usan medidas farmacológicas y no farmacológicas. En casos leves, las medidas no farmacológicas (Tabla 72.38) pueden ser el único tratamiento necesario y también deberían combinarse con medicación en casos de moderados a graves. Los tratamientos no farmacológicos incluyen medidas de higiene del sueño (v. Tabla 72.33), evitar la privación de sueño y evitar sustancias que desencadenan o empeoran el SPI (p. ej., cafeína, alcohol, tabaco, antihistamínicos, neurolepticos, antidepresivos tricíclicos, TSRS y otros antidepresivos, ciertos antieméticos). También puede ser útil un baño caliente o un masaje en las piernas a la hora de acostarse y practicar ejercicio de leve a moderado, especialmente en casos leves.

TABLA 72.38

Tratamiento no farmacológico del síndrome
de las piernas inquietas

Medidas de higiene del sueño generales (v. Tabla 72.33)

Evitar lo siguiente:

- Cafeína y bebidas con cafeína
- Tabaco
- Alcohol
- Ciertos antidepresivos (p. ej., antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), sin incluir bupropión
- Antihistamínicos
- Antagonistas de la dopamina (p. ej., mayoría de antipsicóticos, antieméticos y algunos antagonistas del calcio)
- Privación de sueño

Ejercicio de leve a moderado

Actividad física (p. ej., estirar las piernas) y masajear las piernas antes de acostarse

Baño caliente de 2 a 3 horas antes de acostarse o compresas frías (en algunos pacientes)

Estar activo mentalmente

TABLA 72.39

Tratamiento farmacológico del síndrome de las piernas inquietas

FÁRMACOS MAYORES

Dopaminérgicos

Carbidopa/levodopa
Pramipexol
Ropinirol

Benzodiazepinas

Clonazepam
Temazepam
Gabapentina

Opiáceos

Codeína
Propoxifeno
Oxicodona
Metadona
Hidrocodona

FÁRMACOS MENORES

Tramadol
Baclofeno
Carbamazepina
Clonidina
Propranolol

El tratamiento farmacológico (Tabla 72.39) incluye cuatro grupos de fármacos: dopaminérgicos (p. ej., carbidopa-levodopa y agonistas de la dopamina como pramipexol y ropinirol), benzodiazepinas (p. ej., clonazepam, temazepam), antiepilépticos (p. ej., gabapentina) y opiáceos (p. ej., codeína, propoxifeno, oxicodona, hidrocodona, metadona). El mejor tratamiento inicial en la mayoría de los casos es un agonista de la dopamina. En casos leves, puede empezarse con gabapentina combinada con medidas no farmacológicas. En pacientes resistentes al tratamiento se puede tener que usar una combinación de dos o tres fármacos. El principio de tratamiento es empezar con la menor dosis posible y luego aumentar un comprimido cada 5-7 días hasta obtener el máximo beneficio o hasta la aparición de efectos secundarios. La medicación generalmente se administra 1-2 horas antes de acostarse. Según la cronología de los síntomas, puede ser que la medicación se administre en dos dosis divididas; por ejemplo, a primera hora de la tarde y más tarde, al acostarse. Puede añadirse una dosis diurna en algunos casos graves cuando existen síntomas diurnos; sin embargo, los síntomas deben diferenciarse de la potenciación, que es una exacerbación de los síntomas relacionada con los fármacos, observada sobre todo con carbidopa-levodopa, pero también se ve con otros agonistas de la dopamina. En muchos pacientes con SPI idiopático, las concentraciones séricas de hierro o ferritina pueden estar bajas; se recomienda el tratamiento adecuado con sulfato ferroso combinado con ácido ascórbico, que favorece la absorción de hierro. En la Tabla 72.40 se enumeran las recomendaciones específicas para casos leves o intermitentes, moderados y graves.

Tratamiento del trastorno del ritmo circadiano del sueño

El tratamiento más eficaz para el SFSR es la exposición a luz brillante (5.000-10.000 lux). El paciente se sienta delante de la luz durante 30 minutos por la mañana; además, la luz de la habitación debe redu-

TABLA 72.40

Recomendaciones específicas de la farmacoterapia en el síndrome de las piernas inquietas

Leve (o intermitente): medidas no farmacológicas más gabapentina, si es necesario; en casos resistentes, usar pramipexol o ropinirol
Moderado: medidas no farmacológicas más pramipexol o ropinirol
Grave y muy grave: medidas no farmacológicas más pramipexol o ropinirol inicialmente con dosis crecientes; si es necesario, añadir gabapentina, opiáceo o clonazepam

cirse por la tarde para conseguir el resultado deseado. En estos pacientes también se ha usado melatonina al acostarse junto con terapia con luz brillante. La cronoterapia (retraso intencionado de 2-3 horas del inicio del sueño en días sucesivos hasta alcanzar la hora de acostarse deseada) es útil en muchos pacientes con SFSR, al menos al principio. En el SFSR, puede administrarse terapia con luz brillante por la tarde y la luz debe restringirse por la mañana. También se ha observado que la melatonina es útil en algunos sujetos con alteraciones por cambio de huso horario (*jet lag*) y trastornos del sueño por cambios de turno laboral, y también en pacientes con un trastorno del ritmo circadiano, tipo curso libre (trastorno del ritmo circadiano distinto a 24 horas). El trastorno del sueño por cambio de huso horario y por cambios de turno laboral también puede tratarse con zolpidem y ramelteón, un agonista del receptor de la melatonina.

Tratamiento de las parasomnias

La mayoría de parasomnias no requieren ningún tratamiento especial. Deben instaurarse medidas preventivas para proteger a los pacientes de autolesionarse o para evitar que lesionen a los demás en pacientes con trastornos del despertar parcial y trastorno de conducta REM. Si los episodios de sueño sonámbulos o los terrores nocturnos son frecuentes o violentos, puede usarse el tratamiento con un antidepresivo tricíclico o dosis bajas de benzodiazepinas (p. ej., clonazepam) durante un corto periodo. La mayoría de casos de TCR responden muy positivamente a una dosis baja de clonazepam (p. ej., 0,5 a 2 mg por la noche). En algunos pacientes que no responden al clonazepam puede probarse la melatonina o el pramipexol.

Tratamiento de la disfunción del sueño asociada a trastornos neurológicos

El tratamiento de los trastornos neurológicos asociados a insomnio, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, trastorno del ritmo circadiano del sueño y parasomnias debe seguir los principios del tratamiento definidos anteriormente. Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas asociadas con una alteración del sueño, deben instaurarse ciertas medidas generales, como se indica en la Tabla 72.41. Para la agitación nocturna y el síndrome vespertino, el paciente debe tratarse con los antipsicóticos más nuevos (haloperidol, 0,5-1,5 mg; tioridazina, 10-100 mg; risperidona, 1-1,5 mg; olanzapina, 5-10 mg; quetiapina, 12,5-100 mg). La depresión con frecuencia es una manifestación importante en pacientes con enfermedad de Alzheimer; por tanto, un sedante-antidepresivo puede ser útil. La micción frecuente en estos pacientes puede deberse a una infección o a una hipertrofia prostática y puede alterar el sueño nocturno. Por tanto, deben tomarse las medidas adecuadas en estos casos.

TABLA 72.41

Medidas generales de tratamiento de la alteración del sueño en la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas

Reducir o eliminar fármacos que pueden contribuir a la alteración o la apnea del sueño
 Tratamiento de la depresión o ansiedad asociada
 Eliminar el alcohol o la cafeína por la tarde
 Instaurar un horario sueño/vigilia regular e higiene del sueño
 Evitar las siestas diurnas
 Animar a realizar ejercicio regular (p. ej., caminar)
 Tener en cuenta los factores ambientales
 Puede ser útil controlar la exposición a la luz brillante por la tarde y por la mañana

En algunos pacientes, la exposición programada a la luz brillante por la tarde puede mejorar el sueño nocturno.

El sueño no se ha mejorado de forma permanente en pacientes con enfermedad de Parkinson después de los fármacos antiparkinsonianos. En individuos con reactivación de los síntomas parkinsonianos durante el sueño nocturno, puede ser útil ajustar la pauta y la elección de la medicación. Los agonistas de la dopamina o los preparados de levodopa de acción más prolongada al acostarse pueden mejorar el sueño en algunos pacientes. Los antihistamínicos, como la difenhidramina, pueden promover el sueño, además del moderado efecto antiparkinsoniano. Una dosis baja de carbidopa-levodopa con una segunda dosis horas más tarde por la noche, cuando el paciente se despierta, a veces puede ayudar a los pacientes con insomnio. Las discinesias nocturnas relacionadas con la levodopa que causa insomnio pueden responder a una reducción de la dosis de los agonistas de dopamina o a la adición de una dosis baja de una benzodiazepina. En pacientes con psicosis y alucinaciones nocturnas graves, la clozapina o fármacos más nuevos como la olanzapina pueden usarse con un beneficio considerable. Durante el tratamiento con clozapina, deben tomarse las precauciones habituales de monitorizar el hemograma y realizar pruebas de función hepática. Los pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a TCR deben tratarse con dosis bajas de clonazepam. Los pacientes con enfermedad de Parkinson y SAOS asociado con desaturación de oxígeno y despertares repetidos deben tratarse con administración de CPAP. En ciertos pacientes con insomnio puede recomendarse el uso prudente de hipnóticos a corto plazo. Algunos individuos con enfermedad de Parkinson que muestran el fenotipo de narcolepsia con SDE no asociada a SAOS pueden tratarse con una dosis baja (100 mg por la mañana) de modafinilo.

En conclusión, el intenso desarrollo de la medicina del sueño y el mayor conocimiento de la importancia del sueño en la vida diaria ha situado el sueño a la vanguardia de la neurociencia. Por tanto, es importante que cada médico, especialmente los neurólogos y los médicos generales, se tome en serio la medicina del sueño y adquiera los conocimientos básicos y adecuados para ejercer de forma eficaz. Este capítulo trata de aportar una visión general de la ciencia básica y clínica del sueño para animar a los médicos a familiarizarse con la medicina del sueño. La privación de sueño nocturno relacionada con los hábitos del estilo de vida o los trastornos del sueño se asocia a una creciente morbilidad y es momento de que la profesión médica deje de ignorar esta epidemia silenciosa. Muchos de estos trastornos siguen sin diagnosticarse o se infradiagnostican, pero existe un tratamiento eficaz para prevenir las consecuencias adversas a corto y lar-

go plazo. En este capítulo también se explica la aproximación a un paciente con problemas de sueño junto con los métodos para diagnosticar y tratar estos trastornos. Las neuronas generadoras de sueño/vigilia se localizan en el SNC y los pacientes con enfermedades neurológicas son especialmente sensibles a la disfunción sueño/vigilia. Además, el sueño puede afectar negativamente a los trastornos neurológicos; por tanto, incumbe a los neurólogos tener un conocimiento básico del sueño y sus alteraciones, que pueden invadir casi cualquier aspecto de la neurología.

Bibliografía

- Alam, I., Lewis, K., Stephens, J. W., & Baxter, J. N. 2007, Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states, *Obes Rev*, vol. 8, pp. 119-127
- Aldrich, M. S. 1996, The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, *Neurology*, vol. 46, pp. 393-401
- Allen, R. P., & Earley, C. J. 2001, Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features, *J Clin Neurophysiol*, vol. 18, pp. 128-147
- Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., et al. 2003, Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology, *Sleep Med*, vol. 4, pp. 101-119
- Aloia, M. S., Amedt, J. T., Smith, L., et al. 2005, Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep Med*, vol. 6, pp. 115-121
- American Academy of Sleep Medicine, Task Force. 1999, Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, *Sleep*, vol. 22, pp. 667-689
- American Academy of Sleep Medicine. 2005, *The International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2): Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed., AASM, Westchester, IL
- Antzelevitch, C., Wilde, A., Eckhardt, L., et al. 2007, Diagnostic and genetic aspects of the Brugada and other inherited arrhythmias syndromes, *J Electrocardiol*, vol. 40, suppl. 1, pp. S11-S14
- Arnulf, I., Konofal, E., Merino-Andreu, M., et al. 2002, Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD, *Neurology*, vol. 58, pp. 1019-1024
- Arias, M. A., Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., & Sanchez, A. M. 2007, Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure, *Rev Esp Cardiol*, vol. 60, pp. 415-427
- Aurigemma, G-P. 2006, Diastolic heart failure—A common and lethal condition by any name, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 308-310
- Ayappa, I., Norman, R. G., Krieger, A. C., et al. 2000, Non-invasive detection of respiratory effort-related arousals (RERAs) by a nasal cannula/pressure transducer, *Sleep*, vol. 23, pp. 763-771
- Ayas, N. T., White, D. P., Al-Delaimy, W. K., et al. 2003a, A prospective study of self-reported sleep duration and incident of diabetes in women, *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 380-384
- Ayas, N. T., White, D. P., Manson, J. E., et al. 2003b, A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women, *Arch Intern Med*, vol. 163, pp. 205-209
- Banno, K., & Kryger, M. H. 2007, Sleep apnea: clinical investigations in humans, *Sleep Med*, vol. 8, pp. 400-426
- Bara-Jimenez, W., Aksu, M., Graham, B., et al. 2000, Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex, *Neurology*, vol. 54, pp. 1609-1616
- Bassetti, C. 2005, Sleep and stroke, *Semin Neurol*, vol. 25, pp. 19-32
- Bassetti, C. L., & Valko, P. 2006, Post-stroke hypersomnia, *Sleep Med Clin*, vol. 1, pp. 139-155
- Bemarroch, E. E., Schmeichel, A. M., & Parisi, J. E. 2001, Depletion of cholinergic neurons of the medullary arcuate nucleus in multiple system atrophy, *Auton Neurosci*, vol. 87, pp. 293-299
- Bhatt, M. H., Podder, N., & Chokroverty, S. 2005, Sleep and neurodegenerative diseases, *Semin Neurol*, vol. 25, pp. 39-51
- Billiard, M., & Dauvilliers, Y. 2001, Idiopathic hypersomnia, *Sleep Med Rev*, vol. 5, pp. 351-360

- Black, J. E., Brooks, S. N., & Nishino, S. 2004, Narcolepsy and syndrome of primary excessive daytime somnolence, *Semin Neurol*, vol. 24, pp. 271-282
- Blivise, D. L. 2002, sleep apnea, APOE 4 and Alzheimer's disease: 20 years and counting *IJ Psychosom Res*, vol. 53, pp. 539- 46
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., et al. 2001, Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy, *Mov Disord*, vol. 16, p. 622-630
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., et al. 2007, Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease, *Brain* [Epub ahead of print]
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M. H., et al. 2002, The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study, *Eur J Neurosci*, vol. 16, pp. 1959-1973
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. 1995, We are chronically sleep-deprived, *Sleep*, vol. 18, pp. 908-911
- Bradley, T., Logan, A., Kimhoff, R., et al. 2005, Continuous positive airway pressure for central apnea and heart failure, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2025-2033
- Bucher, S. F., Seelos, K., Oertel, W. H., et al. 1997, Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome, *Ann Neurol*, vol. 41, pp. 639-645
- Calvelou, P., Toumilhae, M., Vidal, C., et al. 1995, Narcolepsy associated with arteriovenous malformation in the diencephalons, *Sleep*, vol. 18, pp. 202-205
- Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., et al. 1999, Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation, *Cell*, vol. 98, pp. 437-451
- Chokroverty, S. 2002, Physiological changes in sleep, in *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*, edited by C. Bazil, M. Sammaritano, & B. Malow, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 45-63
- Chokroverty, S. 2003, An overview of normal sleep, in *Sleep and Movement Disorders*, edited by S. Chokroverty, W. Hening, & A. Walters, Butterworth/Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia, pp. 23-43
- Chokroverty, S. 2006, Insomnia, in *UpToDate Medicine*, edited by S. Rose, UpToDate, Wellesley, MA
- Chokroverty, S. 2008a, *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed. Butterworth/Elsevier, Philadelphia, in press
- Chokroverty, S. 2008b, Sleep, breathing and neurological disorders, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Butterworth/Elsevier, Philadelphia, in press
- Chokroverty, S. 2008c, Sleep in other medical disorders, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Butterworth/Elsevier, Philadelphia, in press
- Chokroverty, S. 2008d, Differential diagnosis of restless legs syndrome, in *Restless Legs Syndrome*, edited by W. A. Hening, R. P. Allen, C. J. Earley, & S. Chokroverty, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, in press
- Chokroverty, S., Sander, H. W., Tavoulareas, G. P., & Quinto, C. 1997, Insomnia with absent or dissociated REM sleep in proximal myotonic myopathy, *Neurology*, vol. 48, p. 25
- Chokroverty, S., Hening, W., Walters, A., & Allen, R. 2003, Restless legs syndrome—introduction, in *Sleep and Movement Disorders*, edited by S. Chokroverty, W. Hening, & A. Walters, Butterworth/Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia, pp. 312-315
- Chokroverty, S., Bhatt, M. H., & Zchivotenko, S. 2005, Sleep and neuromuscular disorders, in *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders: Handbook of Clinical Neurophysiology*, Vol. 6, edited by C. Guilleminault, Elsevier, Amsterdam, pp. 225-234
- Chokroverty, S., Siddiqui, F., Rafiq, S., & Walters, A. 2006, Comorbid epilepsy and sleep apnea, *J NJ Neurosci Instit*, vol. 1, pp. 12-15
- Chokroverty, S., & Montagna, P. 2008, Sleep and epilepsy, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, in press
- Cirelli, C., & Tononi, G. 2008 (in press), Molecular neurobiology of sleep, in *Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders*, edited by P. Montagna & S. Chokroverty, Elsevier, Amsterdam
- Clemens, S., Rye, D., & Hochman, S. 2006, Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective, *Neurology*, vol. 67, pp. 125-130
- Consensus Committee, American Autonomic Society and the American Academy of Neurology, 1996, Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy, *Neurology*, vol. 46, p. 1470
- Costa e Silva, J. A., Chase, M., Sartorius, N., & Roth, T. 1996, Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders—recognition, epidemiology, and rational management, *Sleep*, vol. 19, pp. 412-416
- Crick, F., & Mitchison, G. 1995, REM sleep and neural nets, *Behav Brain Res*, vol. 69, pp. 147-155
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., et al. 2007, Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Med*, vol. 8, pp. 349-372
- de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., et al. 1998, The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 95, pp. 322-327
- di Corcia, G., Blasetti, A., De Simone, M., et al. 2005, Recent advances on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: understanding the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR), *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 9, pp. 59-66
- Dinges, D. F. 1995, An overview of sleepiness and accidents, *J Sleep Res*, vol. 4, suppl. 2, pp. 4-14
- Earley, C. J. 2003, Clinical practice. Restless legs syndrome, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 2103-2109
- Earley, C. J., Allen, R.P., & Hening, W. A. 2008, Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep, in *Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders*, edited by P. Montagna & S. Chokroverty, Elsevier, Amsterdam, in press
- Engleman, H. M., Kingshott, R. N., Martin, S. E., et al. 2000, Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS), *Sleep*, vol. 23, suppl. 4, pp. S102-S108
- Evengard, B., & Klimas, N. 2002, Chronic fatigue syndrome: probable pathogenesis and possible treatments, *Drugs*, vol. 62, pp. 2433-2466
- Faccenda, J. F., Mackay, T. W., Boon, N. A., & Douglas, N. J. 2001, Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, pp. 344-348
- Flemons, W. W. 2002, Obstructive sleep apnea, *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 498-504
- Gabor, J. Y., Cooper, A. B., & Hanly, P. J. 2001, Sleep disruption in the intensive care unit, *Curr Opin Crit Care*, vol. 7, pp. 21-27
- Garcia-Borreguero, D., Egatz, R., Winkelmann, J., & Berger, K. 2006, Epidemiology of restless legs syndrome: the current status, *Sleep Med Rev*, vol. 10, pp. 153-167
- Garcia-Borreguero, D., Allen, R., Kohnen, R., et al. 2007, Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a world association conference at the Max Planck Institute, *Sleep Med*, vol. 8, pp. 520-530
- Gerrity, T. R., Bates, J., Bell, D. S., et al. 2002, Chronic fatigue syndrome: what role does the autonomic nervous system play in the pathophysiology of this complex illness? *Neuroimmunomodulation*, vol. 10, pp. 134-141
- Gilman, S., Koepp, R. A., Chervin, R. D., et al. 2003, REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA, *Neurology*, vol. 61, pp. 29-34.
- Gilman, S., Low, P. A., Quinn, N., et al. 1999, Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *J Neurol Sci*, vol. 163, pp. 94-98
- Gonzalez, M. M., Parreira, V. F., & Rodenstein, D. O. 2002, Non-invasive ventilation and sleep, *Sleep Med Rev*, vol. 6, pp. 29-44
- Guilleminault, C., Kirişoglu, C., Poyares, D., et al. 2006, Upper airway resistance syndrome: a long term outcome study, *J Psychiatr Res*, vol. 40, pp. 273-279
- Guilleminault, C., & Shergill, R. P. 2002, Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 4, pp. 107-112
- Hajak, G. 2006, New paradigms in the pharmacological treatment of insomnia, *Sleep Med*, vol. 7, pp. S20-S26
- Harrison, Y., & Horne, J. A. 1995, Should we be taking more sleep? *Sleep*, vol. 18, pp. 901-907
- Hays, J. C., Blazer, D. G., & Foley, D. J. 1996, Risk of napping: excessive daytime sleepiness and mortality in older community population, *J Am Geriatric Soc*, vol. 44, pp. 693-698
- Hening, W. A., Walters, A. S., Allen, R. P., et al. 2004, Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study, *Sleep Med*, vol. 5, pp. 237-246

- Hening, W. A., Allen, R. P., Earley, C. J., & Chokroverty, S. 2008, *Restless Legs Syndrome*, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, in press
- Hla, K. M., Skatrud, J. B., Finn, L., et al. 2002, The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension, *Chest*, vol. 122, pp. 1111-1112
- Hong, S. B., Joo, E. Y., Tae, W. S., et al. 2006, Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome, *Sleep*, vol. 29, pp. 1091-1093
- Huang, Y.-S., & Amulfig, I. 2006, The Kleine-Levin syndrome, *Sleep Med Clin*, vol. 1, pp. 89-103
- Huang, Y. S., Guilleminault, C., Kao, P. E., & Liu, F. Y. 2005, SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome, *Sleep*, vol. 28, pp. 955-960
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. 2007, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL
- International Restless Legs Syndrome Study Group, 2003, Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome, *Sleep Med*, vol. 4, pp. 121-132
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., et al. 2006, Rapid eye movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disease: a descriptive study, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 572-577
- Iranzo, A., Santamaría, J., Berenguer, J., et al. 2002, Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction, *Neurology*, vol. 58, pp. 911-916
- Janson, C., Gislason, T., De Backer W., et al. 1995, Daytime sleepiness, snoring and gastro-oesophageal reflux amongst young adults in three European countries, *J Intern Med*, vol. 237, pp. 277
- Javaheri, S. 2006, Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report, *Int J Cardiol*, vol. 106, pp. 21-28
- Javaheri, S., Parker, T. J., Wexler, L., et al. 1995, Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure, *Ann Intern Med*, vol. 122, pp. 487-492
- Javaheri, S., & Somers, V. 2008, Cardiovascular diseases and sleep apnea, in *Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders*, edited by P. Montagna & S. Chokroverty, Elsevier, Amsterdam, in press
- Johns, M. W. 1998, Rethinking the assessment of sleepiness, *Sleep Medicine Rev*, vol. 2, pp. 3-15
- Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., et al. 1998, A clock polymorphism associated with human diurnal preference, *Sleep*, vol. 21, pp. 569-576
- Kavanau, J. L. 1997, Memory, sleep and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance, *Neuroscience*, vol. 79, pp. 7-44
- Knutsen, K. L., & Turek, F. W. 2006, The U-shaped association between sleep and health: the 2 peaks do not mean the same thing, *Sleep*, vol. 29, pp. 878-879
- Kripke, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., et al. 2002, Mortality associated with sleep duration and insomnia, *Arch Gen Psychiatry*, vol. 59, pp. 131-136
- Krishnan, P. R., Bhatia, M., & Behari, M. 2003, Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study, *Mov Disord*, vol. 18, pp. 181-185
- Krueger, J. M., Majde, J. A., & Rector, D. M. 2008 (in press), Cytokines in immune function and sleep regulation, in *Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders*, edited by P. Montagna & S. Chokroverty, Elsevier, Amsterdam
- Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. 2005, *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed., Elsevier/Saunders, Philadelphia
- Kushida, C. A., Littner, M., Morgenthaler, T., et al. 2005, Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005, *Sleep*, vol. 28, pp. 499-521
- Kushida, C. A., Littner, M. R., Hirshkowitz, M., et al. 2006, Practice parameters for the use of continuous and bilateral positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders, *Sleep*, vol. 29, pp. 375-380
- Lee-Chiong, T. L., Jr. (Ed.) 2006, *Sleep: A Comprehensive Handbook*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ
- Leger, D., Guilleminault, C., Dreyfus, J. P., et al. 2000, Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France, *J Sleep Res*, vol. 9, pp. 35-42
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., et al. 1999, The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene, *Cell*, vol. 98, pp. 365-376
- Lu, J., Sherman, D., DeVor, M., & Saper, C. B. 2006, A putative flip-flop switch for control of REM sleep, *Nature*, vol. 441, pp. 589-594
- Lyznicki, J. M., Doerge, T. C., Davis, R. M., & Williams, M. A. 1998, Sleepiness, driving and motor vehicle crashes, *JAMA*, vol. 279, pp. 1908-1913
- Mackenzie, I. R., 2000, Activated microglia in dementia with Lewy bodies, *Neurology*, vol. 55, pp. 132-134.
- Mahowald, M. W. 2002, Hope for the PLMS quagmire (editorial), *Sleep Med*, vol. 3, pp. 463-469
- Mahowald, M. W., Chokroverty, S., Kader, G., & Schenck, C. H. 1997, *Sleep Disorders*, Williams & Wilkins, Baltimore
- Marin, J. M., Carriazo, S. J., Vicente, E., & Agustí, A. G. 2005, Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study, *Lancet*, vol. 365, pp. 1046-1053
- Martikainen, K., Partinen, M., Joel, H., et al. 2003, The impact of somatic health problems on insomnia in middle age, *Sleep Med*, vol. 4, pp. 201-206
- McCarley, R. W. 2008, Neurobiology of REM and NREM sleep, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Butterworth/Elsevier, Philadelphia, in press
- McCurry, S. M., & Ancoli-Israel, S., 2003, Sleep dysfunction in Alzheimer's disease and other dementias, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 5, pp. 261-272
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al. 2005, Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium, *Neurology*, vol. 65, pp. 1863-1872
- Mignot, E. 1998, Genetic and familial aspects of narcolepsy, *Neurology*, vol. 50, pp. S16-S22.
- Mignot, E., Lammers, G. J., Ripley, B., et al. 2002, The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias, *Arch Neurol*, vol. 59, pp. 1553-1562
- Mitler, M. M., Harsh, J., Hirshkowitz, M., et al., for the U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. 2000, Long-term efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy, *Sleep Med*, vol. 1, pp. 231-243
- Montagna, P., Gambetti, P., & Lugaresi, E. 2003, Fatal familial insomnia, in *Sleep and Movement Disorders*, edited by S. Chokroverty, W. Hening, & A. Walters, Butterworth/Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia, pp. 362-372
- Montplaisir, J., Michaud, M., Denesle, R., et al. 2000, Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment, *Sleep Med*, vol. 1, pp. 163-167
- Morgenthaler, T. I., Kapen, S., Lee-Chiong, T., et al. 2006, Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea, *Sleep*, vol. 29, pp. 1031-1035
- Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J., & Sood, R. M. 1999, Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 281, pp. 991-999
- Morin, C. M., Daley, M., & Ouellet, M. C. 2001, Insomnia in adults, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 3, pp. 9-18
- Morin, C. M., & Benca, R. M. 2008, Nature and treatment of insomnia, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, in press
- National Institutes of Health, 2005, State of the Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, *Sleep*, vol. 28, pp. 1049-1057
- Nieto, F. J., Young, T. B., Lind, B. K., et al. 2000, Association of sleep-disordered breathing, sleep apneas, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study, *JAMA*, vol. 283, pp. 1829-1836
- Nishino, S. 2007, Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy, *Sleep Med*, vol. 8, pp. 373-399
- Nobili, L., Rancione, S., Mai, R., et al., 2007, Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy, *Brain*, vol. 130, pp. 561-573
- Ohayon, M. M., & Guilleminault, C. 2008, Epidemiology of sleep disorders, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, edited by S. Chokroverty, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, in press
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. 2000, Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases, *Brain*, vol. 123, pp. 331-339
- Ondo, W. G., Vuong, D. K., & Jankovic, J. 2002, Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome, *Neurology*, vol. 59, pp. 421-424

- Ondo, W. G., Vuong, K. V., Khan, H., et al. 2001, Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 57, pp. 1392-1396
- Orr, W. C. 2001, Gastrointestinal functioning during sleep: a new horizon in sleep medicine, *Sleep Med Rev*, vol. 5, pp. 91-101
- Overeem, S., Mignot, E., Van Dijk, et al. 2001, Narcolepsy: Clinical features, new pathophysiologic insights and future perspectives, *J Clin Neurophysiol*, vol. 18, pp. 78-105
- Overeem, S., van Hilten, J. J., Ripley, B., et al. 2002, Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness, *Neurology*, vol. 58, pp. 498-499
- Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., et al. 2000, Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 1378-1384
- Pepperell, J. C., Davies, R. J. O., & Stradling, J. R. 2002, Systemic hypertension and obstructive sleep apnea, *Sleep Med Rev*, vol. 6, pp. 157-173
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., et al. 2000, A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains, *Nat Med*, vol. 6 (Suppl. 9), pp. 991-997
- Philippe, C., Stoica-Herman, M., Drouot, X., et al. 2006, Compliance with and effectiveness of adaptive servo ventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a 6-month period, *Heart*, vol. 92, pp. 337-342
- Phillips, K. D. 1999, Physiological and pharmacological factors of insomnia in HIV disease, *J Assoc Nurs AIDS Care*, vol. 10, pp. 93-97
- Plazzi, G., Corsini, R., & Provini, F. 1997, REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy, *Neurology*, vol. 48, pp. 1094-1097
- Quinto, C., Gellido, C., Chokroverty, S., & Masdeu, J. 2000, Posttraumatic delayed sleep phase syndrome, *Neurology*, vol. 54, pp. 250-252
- Rao, V., & Rollings, P. 2002, Sleep disturbances following traumatic brain injury, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 4, pp. 77-87
- Richards, K. C., Anderson, W. M., Chesson, A. L., Jr., & Nagel, C. L. 2002, Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill, *J Cardiovasc Nurs*, vol. 17, pp. 42-55
- Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., et al. 2002, Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia, *Psychiatry Res*, vol. 113, pp. 17-27
- Robilliard, D. L., Archer, S. N., Arendt, J., et al. 2002, The 3111 clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects, *J Sleep Res*, vol. 11, pp. 305-312
- Robinson, A., & Guilleminault, C. 2008, Obstructive sleep apnea syndrome, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed. edited by S. Chokroverty, Butterworth-Heinemann, Boston, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, in press
- Roth, T., & Roehrs, T. A. 1996, Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness, *Clin Ther*, vol. 18, pp. 562-576
- Rye, D. B., & Jankovic, J. 2002, Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD, *Neurology*, vol. 58, pp. 341-346
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., et al. 1998, Orexin and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior, *Cell*, vol. 92, pp. 573-585
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. M. 2003, REM sleep behavior disorder, in *Sleep and Movement Disorders*, edited by S. Chokroverty, W. Hening, & A. Walters, Butterworth/Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia, pp. 286-299
- Shahar, E., Whitney, C. W., Redline, S., et al. 2001, Sleep disordered breathing and cerebrovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, pp. 19-25
- Shepertycky, M. R., Banno, K., & Kryger, M. H. 2005, Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep*, vol. 28, pp. 309-314
- Sher, A. E. 2002, Upper airway surgery for obstructive sleep apnea, *Sleep Med Rev*, vol. 6, pp. 195-212
- Smits, M. G., & Nagtegaal, J. E. 2000, Post-traumatic delayed sleep phase syndrome, *Neurology*, vol. 55, pp. 902-903
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. 1999, Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function, *Lancet*, vol. 354, p. 1435
- Stefansson, H., Rye, D. B., Hicks, A., et al. 2007, A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep, *N Engl J Med*, vol. 357, pp. 639-647
- Stepanski, E., Zorick, F., Roehrs, T., & Roth, T. 2000, Effects of sleep deprivation on daytime sleepiness in primary insomnia, *Sleep*, vol. 23, pp. 215-219
- Steriade, M., & McCarley, R. W. 2005, *Brain Control of Wakefulness and Sleep*, 2nd ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York
- Stickgold, R., & Walker, M. 2007, Sleep-dependent memory consolidation and re-consolidation, *Sleep Med*, vol. 8, pp. 331-343
- Tan, E.-K., & Jankovic, J. 2000, Treating severe bruxism with botulinum toxin, *J Am Dent Assoc*, vol. 131, pp. 211-216
- Terzano, M. G., Parrino, L., Smerieri, A., et al. 2002, Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep, *Sleep Med*, vol. 3, pp. 187-199
- Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., et al. 2000, Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy, *Neuron*, vol. 27, pp. 469-474
- Tinuper, P., Provini, F., Bisulli, F., & Lugaresi, E. 2005, Hyperkinetic manifestations in nocturnal frontal lobe epilepsy. Semiological features and pathophysiological hypothesis, *Neurol Sci*, vol. 26, suppl. 3, pp. 210-214
- Trenkwalder, C., & Winkelmann, J. 2003, Pathophysiology of the restless legs syndrome, in *Sleep and Movement Disorders*, edited by S. Chokroverty, W. Hening, & A. Walters, Butterworth/Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia, pp. 322-332
- Trenkwalder, C., & Paulus, W. 2004, Why do restless legs occur at rest? Neurophysiology of RLS (Part II), *Clin Neurophysiol*, vol. 115, pp. 1975-1988
- Turek, F., & Vitaterna, M. H. 2008 (in press), Molecular neurobiology of circadian rhythm, in *Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders*, edited by P. Montagna & S. Chokroverty, Elsevier, Amsterdam
- Varkevisser, M., Van Dongen, H. P., & Kerkhof, G. A. 2005, Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal? *Sleep*, vol. 28, pp. 1588-1596
- Walters, A. S., The International Restless Legs Syndrome Study Group. 1995, Toward a better definition of the restless legs syndrome, *Mov Disord*, vol. 10, pp. 634-642
- Winkelmann, J., Schormair, B., & Lichtner, P., et al. 2007, Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions, *Nat Genet*, vol. 39, pp. 1000-1006
- Xyrem International Study Group. 2005, Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind placebo-controlled study in 2228 patients, *Sleep Med*, 2005, vol. 6, pp. 415-421
- Yaggi, H. K., Concato, J., Kernan, W. N., et al. 2005, Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2034-2041
- Young, T., Evans, L., Finn, L., & Palta, M. 1997, Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women, *Sleep*, vol. 20, pp. 705-706
- Zalzek, S. N., & Chervin, R. D. 2000, Improvement in cluster headache after treatment for obstructive sleep apnea, *Sleep Med*, vol. 1, pp. 135-138
- Zee, P., & Manthena, P. 2005, Circadian rhythm sleep disorders, in *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders: Handbook of Clinical Neurophysiology*, Vol. 6, edited by C. Guilleminault, Elsevier, Amsterdam, pp. 327-336

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

CEFALEA Y DOLOR CRANEOFACIAL

*Christopher J. Boes, David J. Capobianco,
F. Michael Cutrer, David W. Dodick,
Ivan Garza y Jerry W. Swanson*

Transmisión y modulación del dolor relacionado con las cefaleas 2023

Clasificación 2024

Cefalea por trastorno intracraneal no vascular y no infeccioso 2024

Cefalea atribuida a un traumatismo de cabeza o cuello 2030

Cefalea de origen infeccioso 2030

Cefalea por vasculopatía craneal o cervical 2031

Cefalea asociada a trastornos de la homeostasis 2036

Cefalea por trastornos craneales, cervicales, oculares,óticos, nasales, sinusales, dentales, bucales o de otras estructuras faciales o cervicales 2037

Cefalea y columna cervical 2038

Migraña 2038

Cefalea crónica diaria 2054

Cefalea en cúmulos 2057

Otras cefaleas trigémino-autónomas y hemicránea continua 2061

Otras cefaleas primarias 2062

Otros tipos de cefalea y dolor facial 2065

Cefalea en niños y adolescentes 2070

www.medilibros.com

TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR RELACIONADO CON LAS CEFALEAS

La cefalea es uno de los problemas sanitarios más frecuentes en todo el mundo. Se estima que 1 de cada 3 personas experimenta cefaleas intensas a lo largo de su vida. La mayoría de las personas con cefalea recurrente de leve intensidad o que presentan episodios de cefalea aislados no acuden a la consulta del médico y por este motivo la prevalencia real de la cefalea sigue siendo desconocida. Según algunos estudios poblacionales, la probabilidad de presentar cualquier tipo de cefalea a lo largo de la vida es superior al 90% en hombres y al 95% en mujeres. Los resultados de un estudio realizado con una muestra de 20.000 familias norteamericanas revelaron que la tasa de prevalencia de migraña en mujeres era del 18,2 y del 6,5% en hombres, hecho que significa que aproximadamente 27,9 millones de norteamericanos sufren migraña. Alrededor del 60% de los pacientes con migraña experimentan dos o más episodios al mes, y en más del 75% los episodios de dolor son intensos o muy intensos. Un porcentaje de pacientes superior al 90% afirma tener algunas dificultades para realizar sus actividades normales mientras duran los episodios de migraña. En un 53% de los casos la incapacidad es importante y requiere reposo. Aproximadamente el 31% de los pacientes encuestados ha faltado al menos 1 día en el trabajo o la escuela a consecuencia de migraña en los 3 meses previos al inicio del estudio (Lipton et al, 2001). Se ha calculado que los costes indirectos de la migraña relacionados con la disminución de la productividad y los días de trabajo perdidos es aproximadamente de 13.000 millones de dólares al año, y se estima que el equivalente en número de días de baja por migraña es de 112 millones (Hu et al, 1999). Tanto es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la migraña como una de las enfermedades o existentes más incapacitantes.

La cefalea aparece por la activación de estructuras intracraneales sensibles al dolor. En la década de 1930, Ray y Wolfe identificaron qué componentes intracraneales eran sensibles al dolor y dibujaron el mapa del dolor referenciado a partir de estudios en los que se estimulaban varias estructuras intracraneales durante intervenciones intracraneales realizadas con anestesia local. Las estructuras intracraneales sensibles al dolor son: las arterias del polígono de Willis y los primeros centímetros de sus ramas medias, las arterias de las meninges (durales), las venas de gran calibre, los senos venosos duros y algunas zonas de la duramadre cercanas a los vasos sanguíneos. Las estructuras extracraneales sensibles al dolor son: la arteria carótida externa y sus ramas, el cuero cabelludo y los músculos del cuello, los nervios periféricos de la piel, los nervios cervicales y raquídeos, la mucosa de los senos y la dentadura. Los impulsos dolorosos originados en estas estructuras viajan principalmente a través de los pares craneales V, VII, IX y X.

El traumatismo, la inflamación, la tracción, la compresión, las infiltraciones de origen maligno o cualquier otro tipo de alteración que afecte a las estructuras sensibles al dolor producen cefalea. El dolor originado en estructuras superficiales se manifiesta de manera local, mientras que en lesiones de zonas más profundas el dolor puede referirse de forma poco precisa. Por ejemplo, en la infección de un seno maxilar el dolor queda limitado al propio seno, pero si la infección se produce dentro de la bóveda craneal las señales nociceptivas viajan a lo