Trastornos del sueño en pacientes con Esclerosis Múltiple: Fisiopatología y clínica.

Sleep disorders in patients with Multiple Sclerosis: Pathophysiology and clinic

Carolina Pelayo^{1,2}, Prudencio Lozano^{1,2}, Carlos Navarrete^{1,2}, Fernando Molt³, Evelyn Benavides¹⁻²

Sleep disorders occur in multiple sclerosis patients at higher frequency than the general population. Among sleep disorders; daytime sleepiness, insomnia, restless legs syndrome, sleep disordered breathing and narcolepsy have all been reported to be more frequent in multiple sclerosis patients. Factors that influence the quality of sleep in this population include pain, nycturia, depression, medication effects, location of lesions, and disease severity. Sleep disorders have the potential to negatively impact overall health and quality of life in these patients. Sleep disorders in multiple sclerosis patients are known to be clinically underdiagnosed. High suspicion of this condition is pivotal to prompt diagnosis and treatment. The aim of this paper is to review pathophysiology and clinical aspect of the most frequent sleep disorders in multiples sclerosis patients.

Key words: autoimmune disease, multiple sclerosis, sleep disease
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (3): 259-269

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) una enfermedad inflamatoria y degenerativa crónica del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización, pérdida axonal y neurodegeneración⁽¹⁾. Fisiopatológicamente, existiría una disregulación de la respuesta inmune mediada por células T y B que llevaría a una noxa autoinmune directa del sistema nervioso central⁽¹⁾. Existen, además, otros mediadores involucrados en los mecanismos

de daño: macrófagos, microglia, células natural killers (NK), anticuerpos, citoquinas⁽¹⁾.

La EM es la principal causa de discapacidad crónica no traumática en adultos jóvenes en occidente y su prevalencia ha aumentado también en Latinoamérica⁽²⁾, implicando un gran impacto biomédico y psicosocial⁽²⁾⁽³⁾. Múltiples estudios en la era pre - tratamiento describieron la evolución natural de los individuos con EM; cerca del 50% sufren discapacidad motora a los 15 años de evolución, tiempo que se ve más reducido en las

Aceptado: 16/07/2020

Recibido: 06/02/2020

¹ Departamento de Neurología Clínica Dávila, Chile

² Departamento de Neurología Universidad de los Andes, Chile

³ Neurólogo. Universidad Católica del Norte - Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile

formas progresivas de la enfermedad⁽⁴⁾. Con los tratamientos de primera línea se ha logrado mejorar estas cifras, sin embargo la discapacidad sigue siendo significativa en los pacientes y, por lo tanto, objeto de estudio⁽⁵⁾.

Un factor con gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con EM es la coexistencia de un trastorno del sueño. Dentro de las patologías del sueño más frecuentes destacan: trastornos respiratorios del sueño, piernas inquietas, narcolepsia, hipersomnolencia diurna e insomnio^(6,7). Se ha reconocido una mayor prevalencia de trastornos del sueño en personas con EM versus la población general. Según estas series, un 25 a 62% de los pacientes con EM tiene síntomas sugerentes de algún trastorno del sueño^(8,9,10).

Se ha establecido que los trastornos del sueño tienen una fuerte asociación con la fatiga; síntoma más debilitante de la enfermedad y considerado actualmente la principal causa de empeoramiento en la calidad de vida en pacientes con EM^(6,11,12). A pesar del impacto en la enfermedad y su potencial tratamiento, los trastornos del sueño en EM son subestimados y no diagnosticados⁽⁶⁾. Así lo demostró un estudio de cohorte descriptiva que investigó la presencia de síntomas de trastornos del sueño mediante la aplicación de cuestionarios y escalas de tamizaje específicas a 2.375 pacientes con EM⁽⁷⁾. Tanto para los cuestionarios diagnósticos (insomnio, hipersomnolencia diurna y síndrome de piernas inquietas), como para las escalas de tamizaje (SAHOS) existió un subdiagnóstico considerable⁽⁷⁾.

Inmunidad (Em) Y Sueño

Diversos elementos convergen en la regulación del sueño. Neuronas con sus respectivos neurotransmisores en troncoencéfalo (histamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina) y neuronas orexígenas en hipotálamo, son consideradas las principales re-

giones promotoras de vigilia, mientras que el área pre-óptica del hipotálamo tiene un rol en el sueño no REM. Estas dos áreas están controladas por el núcleo supra-quiasmático, el principal regulador del reloj circadiano⁽¹⁾. Por otro lado, múltiples mecanismos bioquímicos afectan la modulación del sueño, tales como citoquinas pro-inflamatorias, adenosina, especies reactivas de oxígeno, prostaglandina D2 y hormona de crecimiento⁽¹⁾.

El sueño, a su vez, modula funciones inmunológicas a través de la regulación de la transcripción de redes pro y anti-inflamatorias. Por otra parte, existen citoquinas y elementos celulares pro-inflamatorios que influyen en el sueño⁽¹⁰⁾. Numerosas publicaciones sugieren que los trastornos del sueño desencadenan enfermedades autoinmunes. Un estudio evidenció que ratones con privación de sueño desarrollaban elevación en títulos de anticuerpos ANA⁽¹³⁾. Otros estudios han observado que pacientes con trastornos del sueño, sin apneas, presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (Lupus, A. Reumatoide, Sjögren y E. Anquilosante) versus controles sanos. Además, existe una fuerte asociación entre síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y elevación de marcadores de inflamación sistémica⁽¹⁴⁾.

Se reconoce que tanto la IL-1 y TNF alfa están elevados en pacientes con fatiga crónica en EM y otras patologías como infarto al miocardio, artritis reumatoide y apnea del sueño (SAHOS) y se presume que estas citoquinas ejercerían su efecto somnogénico a través de la activación del factor nuclear kappa B, liberación de adenosina; aumento de óxido nítrico y producción de prostaglandinas. Existen citoquinas que inducen sueño no REM (IL2, IL6, IL8, L5) y otras que lo inhiben (IL-1, TNF, IGF)⁽¹⁾. Además, existe evidencia de que pacientes con EM tendrían alteraciones en la regulación circadiana de la secreción de melatonina⁽¹⁾.

Los trastornos del sueño en la EM pueden

ser secundarios a los síntomas derivados de la propia enfermedad, o bien, puede haber una relación biológico-anatómica común. Existe una interrelación bidireccional entre estos procesos patológicos; la EM empeora los trastornos del sueño y los trastornos del sueño pueden empeorar los síntomas de la enfermedad⁽¹⁵⁾, por lo que requiere un enfoque multidisciplinario⁽¹⁵⁾.

Síndrome De Piernas Inquietas (Spi)

Se define como la necesidad imperiosa de mover las piernas, acompañado de una sensación inespecífica y poco placentera de las extremidades inferiores⁽¹⁶⁾. Esta sensación se alivia al poner las piernas en movimiento y ocurre principalmente en periodos de reposo, siendo mayor hacia la tarde y durante la noche. Debe descartarse que estos síntomas sean secundarios a otro trastorno⁽¹⁶⁾.

Una revisión sistemática reciente mostró una prevalencia entre 13.3% y 65.1%. Esta dispersión refleja la dificultad de establecer el diagnóstico de SPI en pacientes con EM y la alta frecuencia de “simuladores”⁽¹⁷⁾. Los factores de riesgo propuestos para SPI en pacientes con EM son: mayor edad y duración de enfermedad, forma progresiva primaria de EM, grado de discapacidad global, síntomas sensitivos y la presencia de clonías en piernas previo al inicio del sueño⁽¹⁸⁾.

La causa de la disrupción del sueño en estos pacientes es la presencia de movimientos periódicos de extremidades inferiores⁽¹⁹⁾, presentes en un 85% de los pacientes con SPI, a diferencia de la población general, en que la prevalencia oscila entre 1-12%⁽²⁰⁾. Estos movimientos se producen durante el sueño y causan despertares o microdespertares, generando un sueño no reparador, hipersomnia diurna y fatiga.

La fisiopatología del SPI es desconocida. Múltiples regiones del sistema nervioso, desde la corteza hasta nervios periféricos, contienen estructuras implicadas en la per-

cepción somatosensorial y la generación de movimiento⁽¹⁹⁾. El hecho de que el SPI mejore con la administración de agonistas dopaminérgicos, empeore con drogas anti-dopaminérgicas y que pueda ser secundario a hiposideremia (hierro es cofactor en la enzima tirosina-hidroxilasa que transforma levodopa en dopamina), plantea que la disfunción de vías dopaminérgicas está fuertemente implicada⁽²¹⁾. Existe una agrupación de neuronas dopaminérgicas originadas en el hipotálamo dorsal posterior con eferencias a múltiples regiones del SNC, entre ellos, la el asta posterior de la sustancia gris de la médula espinal. A este nivel tendría la función de inhibir las aferencias sensitivas somáticas^(21, 22). La interrupción de este circuito inhibitorio por daño a nivel medular favorecería la ocurrencia de sensaciones viscerales y somáticas anormales en el individuo⁽²²⁾. Existe evidencia que vincula la existencia de lesiones medulares con la ocurrencia de SPI/MPP. Asimismo, los pacientes con EM y SPI tienen más lesiones medulares que aquellos pacientes sin SPI y, además, en pacientes con EM la aparición de SPI ocurre posterior al inicio de la enfermedad⁽²¹⁾. Por lo tanto, se plantea la hipótesis del daño medular como determinante de la alta prevalencia de SPI en pacientes con EM y se postula que la EM debe ser considerada un factor de riesgo independiente para SPI^(23, 24).

Se recomienda la alta sospecha clínica de SPI en todo paciente con EM. El diagnóstico se basa en los mismos criterios aplicados a la población general y deben descartarse causas primarias de SPI (enfermedad renal, trastorno tiroideo, diabetes y déficit de hierro, vitamina B12 y ácido fólico)^(19, 25). Los síntomas sensitivos y motores como espasmos de extremidades, calambres y parestesias son muy frecuentes en pacientes con EM lo que dificulta el diagnóstico de SPI. La ocurrencia de los síntomas durante la tarde - noche y el alivio dado luego del movimiento son características distintivas del SPI, ausentes

en otros fenómenos involuntarios motores y sensitivos⁽⁶⁾. Ante un paciente con EM con diagnóstico de insomnio e hipersomnolencia diurna, siempre se debe descartar la presencia de una SPI/MPP subyacente^(23,24).

Las opciones terapéuticas del SPI en pacientes con EM son similares al tratamiento de SPI en población general⁽²⁶⁾.

Trastornos Respiratorios Del Sueño: Síndrome Apnea-Hipopnea Del Sueño (Sahos) Y Apnea Del Sueño Central

En la población general, la prevalencia de trastornos respiratorios obstructivos del sueño con excesiva somnolencia diurna es del 4% en adultos varones y 2% en mujeres

adultas. La apnea central es rara y no se conoce bien su prevalencia^(27, 28).

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son comunes en pacientes con EM^(7, 28). Sin embargo, la asociación directa es controversial, debido a una gran variabilidad entre los diseños y poblaciones utilizadas en los estudios. Tanto la EM como el SAHOS comparten similares consecuencias, como fatiga, deterioro cognitivo y depresión, los que contribuyen a un aumento de morbilidad. Además existen vías fisiopatológicas bidireccionales que influyen en la progresión de ambas enfermedades⁽²⁹⁾ (Figura 1).

Figura 1. Fisiopatología de los trastornos respiratorios del sueño en Esclerosis Múltiple Versión adaptada de Hensen et al (29)

Además de los factores de riesgo generales para apnea obstructiva del sueño, estos pacientes tienen un riesgo mayor según las condiciones neurológicas asociadas a la enfermedad (lesiones de tronco encéfalo, por ejemplo)⁽²⁸⁾. Los pacientes con EM y SAHOS suelen reportar fatiga marcada, más que hipersomnolencia⁽²⁸⁾.

En un meta-análisis reciente, se evaluaron los posibles factores de riesgo para SAHOS en pacientes con Esclerosis Múltiple⁽²⁹⁾. Se separaron los estudios con polisomnograma según la prevalencia de trastorno respiratorio del sueño (corte 20%) y compararon ambos grupos según factores de riesgo (edad, IMC, sexo y escala de discapacidad (EDSS)). Tanto la mayor edad, como el IMC se asociaron a una mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño; no obstante, la mayoría de los pacientes con Esclerosis Múltiple tienen un IMC < 30 kg/m², por lo que no es posible distinguir si los mecanismos por los cuales se genera la enfermedad son los mismos que en la población general⁽²⁹⁾. En cuanto a la relación entre nivel de discapacidad y trastornos respiratorios del sueño, no hubo asociación. Se debe tener en cuenta que en la escala utilizada para medir discapacidad en EM tiene un gran peso el componente motor y ambulatorio, no así la carga lesional, estado cognitivo o atrofia cerebral⁽²⁹⁾.

La EM podría contribuir al desarrollo o exacerbación de un trastorno respiratorio del sueño y viceversa (Figura 1). Lesiones desmielinizantes a nivel de troncoencéfalo (por daño de los centros primarios del control respiratorio) y/o médula espinal (por alteración de motoneuronas que controlan los músculos respiratorios) podrían llevar a una apnea del sueño central, caracterizada por ausencia de flujo aéreo sin un esfuerzo respiratorio asociado. El estudio de Braley et al. describe un mayor promedio de índice apnea/hipopnea e índice de apnea central en personas con Esclerosis Múltiple con lesiones en troncoencéfalo versus la población general y

versus pacientes sin lesiones de tronco (30). Existen varios estudios que muestran que la mayoría de los pacientes con EM y TRS tienen SAHOS^(30, 31). Sin embargo, otros muestran que el único trastorno respiratorio del sueño que se encontró en pacientes con EM fue apnea del sueño central⁽³¹⁾. Por lo tanto, la evidencia es controversial.

Los trastornos respiratorios del sueño se asocian a un estado pro-inflamatorio que podría interactuar con el proceso inflamatorio ya instalado en la Esclerosis Múltiple y así contribuir a la progresión de la enfermedad y frecuencia de recaídas (Figura 1).⁽²⁹⁾ Además, un potencial factor contribuyente a la progresión de lesiones en EM es la hipoxia por falla mitocondrial, la cual se podría exacerbar al agregar una injuria hipóxica intermitente, secundaria al trastorno respiratorio del sueño, sobre todo en la fase progresiva de la enfermedad. En pacientes seleccionados con EM y un TRS, el uso de CPAP podría tener un impacto positivo en la fatiga y cognición^(32,33).

Las recomendaciones para el manejo del SAHOS en pacientes con EM no difiere al tratamiento de la enfermedad en población general, por lo que debe ajustarse a las guías de manejo general^(7,11).

Narcolepsia

Trastorno caracterizado por la presencia de periodos diurnos de necesidad irreprimitible de dormir o lapsos de sueño diurno, más la presencia de signos de disociación del sueño REM⁽¹⁶⁾, tales como: cataplejía (pérdida del tono muscular bilateral, autolimitado, con preservación de conciencia y desencadenado por estímulos emocionales, como la risa), alucinaciones hipnagógicas (de carácter auditivo, visual o táctil que ocurren en la transición vigilia-sueño), alucinaciones hipnopómpicas (en la transición sueño-vigilia), parálisis del sueño (imposibilidad temporal de mover la musculatura voluntaria que ocu-

re en la transición sueño-vigilia, estando conciente del evento) y la fragmentación del sueño⁽³⁴⁾. Dentro de los estudios que apoyan el diagnóstico están el test de latencias múltiples del sueño (TLMS), polisomnografía nocturna y la medición de la concentración de hipocretina 1 en LCR^(16, 34).

Se distinguen 2 tipos de narcolepsia; la tipo 1 es causada por la pérdida de neuronas hipotalámicas que producen orexina A y B (hipocretina 1 y 2 respectivamente). La Tipo 2 se manifiesta con los mismos signos, a excepción de la cataplejía y su etiología es desconocida⁽³⁴⁾. La causa de la destrucción neuronal es un misterio, pero factores genéticos, como la presencia del alelo HLA-DQB1*06:02 (presente en el 98% de los pacientes con narcolepsia tipo 1 vs un 12-30% en población general), tiene estrecha relación. La presencia de este alelo está prácticamente siempre asociada al polimorfismo del gen DQA1*01:02 cuyo producto de síntesis está involucrado en la función presentadora de antígenos a células T CD4⁽³⁵⁾. La narcolepsia se ha relacionado además a polimorfismos en otros genes involucrados en la respuesta inmune como son TCRA, TCRB, P2RY11, EIF3G, ZNF365, IL10RB-IFNAR1, CTSB y TNFSF4⁽³⁴⁾.

La narcolepsia es clásicamente esporádica y el riesgo de transmisión de un padre portador de la enfermedad a un hijo es del 1%⁽³⁴⁾. Su incidencia tiene un pico estacional (primavera). Además, existen múltiples reportes de aparición de narcolepsia luego de infección por estreptococo y vacunación de Influenza H1N1⁽³⁶⁾. Por otro lado, es reconocido que la presencia del alelo HLA-DQB1*06:02 tiene influencia en la susceptibilidad y severidad de EM⁽³⁶⁾. Con esto, nace la teoría del origen autoinmune de la narcolepsia, que postula que en individuos con predisposición genética, un estímulo inmune gatilla una respuesta mediada por células T mediante un proceso de mimetismo molecular con las neuronas hipotalámicas que sintetizan orexina.

Sin embargo la relación entre la portación del alelo HLA-DQB1*06:02 y la presencia de narcolepsia y EM sigue siendo débil^(36, 37).

Lesiones en regiones hipotalámicas de cualquier origen pueden producir narcolepsia^(38, 39). Es lo que se ha llamado “narcolepsia sintomática” o “secundaria a condición médica conocida”^(16, 34). Esta situación vincula directamente la EM con la aparición de narcolepsia^(38, 39). Un meta-análisis que incluyó 116 pacientes con narcolepsia sintomática mostró que un 8.6% de los casos era atribuible a EM, lo que la posiciona como la cuarta causa más común luego de trastornos hereditarios, tumores del sistema nervioso central y traumatismo encefalocraneano⁽³⁸⁾.

No existen recomendaciones específicas de tratamiento para narcolepsia en pacientes con EM, por lo que el acercamiento terapéutico debe ser similar a aquellos con narcolepsia sin EM. El modafinilo podría ser una buena alternativa ya que ha demostrado mejorar la excesiva somnolencia diurna en narcolepsia y ser efectivo en pacientes con fatiga asociada a la EM^(40,41).

Insomnio

Se define como la dificultad persistente en la iniciación, duración, consolidación o calidad del sueño, que tenga repercusión funcional en el paciente⁽¹⁶⁾. Los síntomas diurnos más característicos son irritabilidad, ánimo bajo, trastornos cognitivos, fatiga y malestar general, entre otros⁽¹⁶⁾.

Hasta un 40% de los pacientes con EM está en riesgo de tener insomnio crónico, siendo el despertar precoz la manifestación más frecuentemente reportada (58%)⁽⁴²⁾. Se ha planteado una etiología multifactorial. Los síntomas primarios de la enfermedad y los trastornos psiquiátricos son los factores co-mórbidos de mayor impacto en la continuidad y calidad del sueño⁽⁴³⁾. Las condiciones en pacientes con EM que más contribu-

yen a la presencia de insomnio son: vejiga neurogénica, espasticidad, nicturia, disfunción sexual, dolor neuropático, trastornos del ánimo, trastornos ansiosos y fenómenos paroxísticos^(28, 44). Además, factores como el sueño, dolor crónico y trastornos depresivos actuarían como causa o consecuencia a la

presencia de insomnio⁽²⁸⁾ y fármacos ampliamente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple pueden producir insomnio, tal como se resume en la Tabla 1.^(24,28)

Tabla 1. Fármacos que pueden generar insomnio (Modificado de Caminero et al⁽²⁴⁾)

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación en esclerosis Múltiple
ISRS	Inhibidor selectivos de la recaptación de serotonina	Trastornos de ansiedad, trastorno de ánimo y dolor crónico
Modafinilo	Propiedades alfa-adrenérgicas	Síndrome de fatiga crónica
Interferon Beta	Inmunomodulador	Terapia modificadora de la enfermedad
Corticoides	Inmunosupresor /anti-inflamatorio	Terapia indicada para brotes
Amantandina	Liberación dopamina pre-sináptico	Síndrome de fatiga crónica

El enfrentamiento terapéutico debe ser multidisciplinario, con énfasis en la identificación y manejo agresivo de las causas subyacentes descritas. Asimismo, descartar otro trastorno del sueño concomitante (ej. síndrome de piernas inquietas)⁽²⁸⁾. Se debe revisar la terapia farmacológica y descartar que ésta sea la etiología del problema; ajustar horarios de administración o la eventual suspensión del fármaco^(24, 28). Luego de descartarse la existencia de insomnio secundario, se recomienda el manejo similar al de un trastorno de insomnio primario, recurriendo a medidas no farmacológicas y farmacológicas^(24, 45). Actualmente no existe evidencia para contraindicar este tipo de terapias en pacientes con EM⁽²⁸⁾.

Hipersomnolencia Diurna

En los pacientes con esclerosis múltiple es imperioso diferenciar la fatiga de la hipersomnolencia diurna. Estos términos han sido mal utilizados como sinónimo en distintas

publicaciones⁽⁴⁶⁾. La fatiga se define como la falta subjetiva de energía física y/o mental que interfiere con las actividades habituales del individuo⁽⁴⁷⁾. Su prevalencia se ha reportado entre un 53% a 92% en algún momento de la evolución de la enfermedad y es considerado uno de los síntomas más frecuentes y debilitantes⁽⁴⁶⁾.

La hipersomnolencia diurna es definida como la necesidad irreprimible de dormir o la presencia de lapsos diurnos donde el paciente se duerme⁽¹⁶⁾. A diferencia de la fatiga, que sólo puede cuantificarse por escalas de evaluación subjetiva, la hipersomnolencia diurna tiene formas objetivas de evaluación, como el test de latencias múltiples de sueño (TLMS), simulador de manejo, prueba del mantenimiento de la vigilia, entre otros⁽⁴⁹⁾. A pesar esto, muchos trabajos no emplean criterios para distinguir hipersomnolencia diurna de fatiga, lo que genera confusión cuando se pretende establecer datos confiables sobre prevalencia y estrategias terapéuticas específicas⁽²⁴⁾.

Una forma aceptada para identificar la somnolencia es la aplicación de la escala autoadministrada de somnolencia de Epworth, en la que se interroga dirigidamente sobre la probabilidad de dormir o dormirse en distintas situaciones de la vida diaria, obteniendo una puntuación objetiva y evitando la subjetividad de “sentirse fatigado”⁽⁴⁶⁾. La prevalencia de somnolencia diurna en pacientes con EM cuantificada por esta escala se ha estimado entre un 14% a 61%⁽⁴⁶⁾.

En cuanto al tratamiento, los estudios han sido dirigidos en individuos con diagnóstico de fatiga, como ya fue explicado, es posible que en este grupo estén incluidos pacientes con diagnóstico de hipersomnolencia diurna, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas.

Conclusión

Existe evidencia contundente para plantear que los trastornos del sueño son más prevalentes en los pacientes con esclerosis múltiple

que en la población general. Esto contribuye a un deterioro en la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes. Se han propuesto múltiples teorías sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de un determinado trastorno del sueño en pacientes con esclerosis múltiple; en algunos de ellos la evidencia parece contundente, en otros prima la incerteza.

Muchos de los síntomas propios de la enfermedad pueden originar trastornos del sueño. Sin embargo, existiría una posible base neuroanatómica y mecanismos de inflamación y autoinmunidad común que vincula a los trastornos del sueño y enfermedades inmunomediadas.

Los trastornos del sueño en pacientes con esclerosis múltiple siguen siendo subdiagnosticados. Una sospecha activa y adecuado diagnóstico de los trastornos del sueño permitiría un tratamiento precoz y dirigido, logrando un impacto significativo en los síntomas y calidad de vida de estos pacientes.

Resumen

Los pacientes con Esclerosis múltiples tienen mayor tasa de trastornos del sueño que la población general. Los trastornos del sueño más prevalentes son: somnolencia diurna, insomnio, síndrome de piernas inquietas, trastornos respiratorios del sueño y narcolepsia. Los principales factores involucrados en la calidad del sueño en estos pacientes son la nicturia, dolor inespecífico, depresión, efectos colaterales de las terapias, ubicación de las lesiones y severidad de la enfermedad. La presencia de estos trastornos contribuyen de forma significativa a la reducción en la calidad de vida y funcionalidad diurna. A pesar de su alta frecuencia, está demostrado que los trastornos del sueño en estos pacientes son subdiagnosticados. Esta revisión, busca hacer un repaso de los trastornos del sueño más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple, su fisiopatología y clínica.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, trastornos del sueño

Referencias Bibliográficas

- 1.- B. Barun. Pathophysiological background and clinical characteristics of sleep disorders in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115S (2013) S82–S85.
- 2.- Mark J. Tullman. Overview of the Epidemiology, Diagnosis, and Disease Progression Associated With Multiple Sclerosis. *The American Journal of Managed Care*. VOL. 19, No. 2. 2013;19:S15-S20.
- 3.- Lublin FD, Reingold SC, for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-11.
- 4.- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPB, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically-based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
- 5.- University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BA, Gourraud PA, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
- 6.- Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2005;25:121-9. 6.
- 7.- SD Brass, CS Li and S Auerbach. The Underdiagnosis of Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 10, No. 9, 2014.
- 8.- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:1127–30.
- 9.- Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of ‘poor sleep’ among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med* 2009;10:26–34.
- 10.- Morris G, Stubbs B, Köhler CA et al. The putative role of Oxidative Stress and Inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on Chronic Fatigue Syndrome, Bipolar Disorder and Multiple Sclerosis, *Sleep Medicine Reviews* (2018).
- 11.- Tiffany J. Braley¹ & Eilis Ann Boudreau. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16: 50. 12. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:481.
- 12.- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:481.
- 13.- Palma BD, Gabriel A Jr, Colugnati FA, Tufik S. Effects of sleep deprivation on the development of autoimmune disease in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R1527–R1532.
- 14.- Sangle et al. Autoimmune rheumatic disease and sleep: a review. *Sleep and respiratory neurobiology*. Volume 21, November 2015.
- 15.- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34:320-3.
- 16.- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and coding manual. 3rd edition, Darien IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 17.- Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs

- syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016; 86:1336–43.
- 18.- The Italian REMS Study Group et al. “Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: The REMS Study.” *Sleep* 31.7 (2008): 944–952.
- 19.- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*. 2010 Jun;6(6):337-46
- 20.- Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2009;27:779-99.
- 21.- Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler* 2008;14:86–93.
- 22.- Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome, revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006;67(1):125–130.
- 23.- Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016; 86:1336–43.
- 24.- Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 309 (2011) 86–91.
- 25.- Lunde HMB, Bjorvatn B, Myhr K-M, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(Suppl. 196):24–30.
- 26.- John W. Winkelman et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults *Neurology* Dec 2016, 87 (24) 2585-2593.
- 27.- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middleaged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- 28.- Tiffany J. Braley¹ & Eilis Ann Boudreau. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16: 50.
- 29.- Hensen HA, Krishnan AV and Eckert DJ. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front. Neurol.*(2018) 8:740.
- 30.- Braley Tj, Segal BM, Chervin RD. Sleep - disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology* (2012) 79(9):929-36.
- 31.- Lin M1,2, Krishnan AV1,2, Eckert DJ. Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath*. 2017 Sep;21(3):691-696.
- 32.- Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep* (2016) 39(8):1525–33.
- 33.- Malhotra RK. The role of obstructive sleep apnea in cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *SLEEP* 2016;39(8):1489–1490.
- 34.- Scammell TE. Narcolepsy. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:2654–2662.
- 35.- Ollila HM, Ravel JM, Han F, et al.HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet* 2015;96:136-46.
- 36.- Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23: 767-73.
- 37.- Lorenzoni Paulo José, Werneck Lineu Cesar, Crippa Ana Christina de Souza, Zanatta Alessandra, Kay Cláudia S. Kamoi, Silvado Carlos Eduardo S. et al . Is there a relationship between nar-

- colepsy, multiple sclerosis and HLA-DQB1*06:02?. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2017 Jun;75(6):345-348.
- 38.- Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 2005;9(4):269-310.
- 39.- Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Archives of neurology.* 2009;66(12):1563-6.
- 40.- Lunde HMB, Bjorvatn B, Myhr K-M, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(Suppl. 196):24-30.
- 41.- Vetrugno R, Stecchi S, Plazzi G, Lodi R, D'Angelo R, Alessandria M, et al. Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2009;10:389-91.
- 42.- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:481-6.
- 43.- Alarcia R, Ara JR, Martín J, López A, Bestué M, Bertol V, et al. Trastornos del sueño en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2004;19:704-9.
- 44.- Schute-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
- 45.- Schute-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
- 46.- Popp RFJ, et al. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool, *Sleep Med Rev.* 2017 Apr;32:95-108.
- 47.- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Washington DC: Paralyzed Veterans of America; (1998).
- 48.- Klenner FR. Fatigue, normal and pathological, with special consideration of myasthenia gravis and multiple sclerosis. *South Med Surg* 1949;111:273-7.
- 49.- Hublin C, Caprio J, Partinen M, Koskenvuo M: Insufficient sleep: a population-based study in adults. *Sleep* 2001.

Correspondencia:

Dra. Evelyn Benavides,
Clínica Universidad de Los Andes,
Av. Plaza, 2501,
Las Condes, Santiago, Chile.
ebenavides@clinicauandes.cl