



emán ta zabal zane
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Relación entre la hipersomnia diurna y el sueño nocturno en la enfermedad de Parkinson

Autor:

Mónica Fernández Pérez

Director/Subdirectora:

Juan Carlos Gómez Esteban/Rocío del Pino Sáez

© 2019, Mónica Fernández Pérez

Leioa, 17 de abril de 2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
1- INTRODUCCIÓN.....	1
2- OBJETIVOS.....	3
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	3
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	3
3- MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
3.1 PARTICIPANTES.....	4
3.2 MATERIALES.....	4
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	6
3.4 PROCEDIMIENTOS.....	7
4- RESULTADOS.....	8
4.1 ANÁLISIS DE LA ESS EN PACIENTES CON EP.....	8
4.2 ANÁLISIS DE LA PDSS EN PACIENTES CON EP.....	9
4.3 CORRELACIÓN ENTRE LA PDSS Y ESS.....	10
4.4 COFACTORES DE LA HIPERSOMNIA DIURNA Y SUEÑO NOCTURNO.....	10
4.4.1 GÉNERO DE LOS PACIENTES.....	10
4.4.2 EDAD DE LOS PACIENTES.....	10
4.4.3 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA EP.....	11
4.4.4 SINTOMAS MOTORES Y NO MOTORES DE LA EP.....	11
4.5 FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS.....	13
5- DISCUSIÓN.....	19
6- CONCLUSIONES.....	23
7- BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	IV, V, VI, VII

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con EP tienen múltiples complicaciones motoras y no motoras, además de alteraciones en el sueño nocturno e hipersomnia diurna. Los fármacos empleados para su tratamiento interfieren en el sueño nocturno, hipersomnia diurna y en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: Relacionar el sueño nocturno y la hipersomnia diurna en pacientes con EP.

Material y métodos: En este estudio transversal se ha empleado una base de datos de 210 pacientes de la unidad de trastornos del movimiento (UTM) del Hospital Universitario Cruces (HUC), según los criterios internacionales del London Brain Bank. Se han empleado las escalas *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) y *Parkinson Disease Sleep Scale* (PDSS) para el análisis. Se han llevado a cabo análisis de correlación de Pearson y Rho de Spearman, así como análisis de regresión lineal por pasos.

Resultados: El 53,3% de los pacientes eran hombres y el 46,7% mujeres. La edad media de diagnóstico fue de 59,72 (DT=9,76) años y los años de evolución de la EP al realizar la escala PDSS y ESS fue de 5,86 (DT=5,05) y 6,08 (DT=5,26) años respectivamente. Las puntuaciones medias en la UPDRS I, II, III y IV fueron de 2,54 (DT=1,96), 12,63 (DT=5,95), 28,49 (DT=10,69) y 3,32 (DT=3,00) respectivamente. La media de la ESS fue de 8,22 (DT=4,46) y de la PDSS 112,67 (DT=17,63). Los resultados mostraron una correlación estadísticamente significativa ($r=-0,180$; $p=0,01$) entre el sueño nocturno y la hipersomnia diurna. Los pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos presentaron mayor hipersomnia diurna. Sin embargo, analizando los agonistas por separado, los pacientes que consumían pramipexol presentaban mayor hipersomnia diurna y mayores alteraciones en el sueño nocturno; mientras que los pacientes que consumían ropirinol, presentaban menores alteraciones en el sueño nocturno, siendo los resultados significativos.

Conclusiones: La hipersomnia diurna de los pacientes con EP, se ve influenciada por el sueño nocturno, por el género y por la toma o no de agonistas dopaminérgicos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, gracias al Dr. Gómez Esteban, médico adjunto del servicio de neurología del HUC, doctor en neurología, coordinador del grupo de enfermedades neurodegenerativas de Biocruces y profesor asociado/adjunto en la Unidad Docente de la facultad de Medicina y Odontología en Cruces, en el departamento de Neurociencias UPV/EHU. Gracias por confiar en mí en iniciarme en el apasionante e inmenso mundo de la investigación. Por la dedicación y la paciencia con la que ha ido dirigiendo mis pasos a lo largo de estos meses.

En segundo lugar, gracias a la Dra. Rocío del Pino Sáez, doctora en Psicología Clínica y de la Salud y especialista en Neuropsicología y miembro del grupo de enfermedades neurodegenerativas de Biocruces, por haber ejercido una gran labor como subdirectora del trabajo, por tu amabilidad y capacidad de resolución y disposición.

Gracias al Dr. Berganzo y a la Dra. Tijero, por haber empleado años de trabajo en realizar las escalas a los pacientes.

Por supuesto, gracias a mi familia. A mis padres, por el ser el pilar fundamental en cada etapa de mi vida, la pieza central de mis logros por pequeños que sean. Por vuestra paciencia infinita, por el apoyo y por instruirme en la constancia y la perseverancia.

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. Como en todas las enfermedades crónicas sin tratamiento curativo, el principal objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Para ello, es importante identificar y cuantificar los factores que influyen en la calidad de vida de los pacientes que padecen estas enfermedades (1). En el caso de la EP, la investigación sólo se había focalizado sobre las complicaciones motoras de la enfermedad, tales como las fluctuaciones motoras, las discinesias y los trastornos de la marcha. Sin embargo, se ha demostrado que los síntomas no motores de la EP como la depresión, el deterioro cognitivo, las alteraciones neuropsiquiátricas, los síntomas vegetativos y los trastornos del sueño, también tienen un notable impacto en la calidad de vida de estos pacientes (2,3).

La depresión, el insomnio y las fluctuaciones motoras son las variables que más afectan a la calidad de vida de los mismos (4). En el caso del sueño, la polisomnografía muestra algunos aspectos como la fragmentación del mismo y sus posibles causas (apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, etc.), pero no refleja la enorme cantidad de problemas nocturnos que presentan estos pacientes, como la nicturia, la distonia off, la presencia de parasomnias y la fatiga matutina. Mediante el empleo de varias escalas como la *Parkinson Disease Sleep Scale* (PDSS) y *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) que analizan los problemas nocturnos del sueño y la hipersomnia diurna de manera respectiva, se ha objetivado que las alteraciones del sueño mayormente descritas en la EP son la fragmentación del sueño y la nicturia. Ambas se relacionan, entre otras cosas, con la situación motora y los fármacos administrados (5). Sin embargo, otros ítems menos frecuentes condicionan en mayor medida la calidad de vida de estos pacientes como son la incontinencia urinaria nocturna, la duración de los periodos off, la falta de descanso, la fatiga diurna y el insomnio, destacando el poco impacto de la hipersomnia diurna en la calidad de vida. Además, se ha visto que los problemas del sueño están relacionados con problemas más serios como el deterioro cognitivo y los trastornos del sistema nervioso autónomo (disautonomía); por ejemplo, se ha demostrado que existe una relación entre las alteraciones cognitivas y el trastorno de conducta del sueño REM, una parasomnia

frecuente en pacientes con EP; sugiriendo que supone un factor para el desarrollo de demencia por cuerpos de Lewy (DCL) (6).

Dentro de los múltiples problemas del sueño que presentan, el Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) afecta entre un 8 - 20% de los pacientes con EP, predominantemente a mujeres (7). Tanto con la clínica como con la neuroimagen no se ha podido demostrar que el SPI preceda al diagnóstico de EP, sugiriendo que podría ser secundario a la propia enfermedad (8). Se postula que en la fisiopatología del SPI está implicado el sistema dopaminérgico cerebral y espinal (9). Estos pacientes responden a agonistas dopaminérgicos y desarrollan fluctuaciones después de un largo periodo de tratamiento. No obstante, no hay evidencia de pérdida de neuronas dopaminérgicas en el SPI (10,11). Sin embargo, estudios recientes mencionan la afectación en un grupo de neuronas dopaminérgicas situadas en el hipotálamo (grupo A10) que son el origen de la vía diencefalo-espinal, que regula la entrada de señales nociceptivas desde las raíces dorsales de cada metámera de la medula espinal (12). Una disfunción de receptores o una sinapsis dopaminérgica deficitaria parecen tener relevancia en el SPI (10, 13, 14).

A pesar del impacto en la calidad del sueño nocturno en pacientes con EP con SPI, no hay un incremento de la incidencia en la hipersomnia diurna en diferentes estudios. Sin embargo, el sueño nocturno empeora claramente, además de la sensación de incomodidad corporal, recogidas en las escalas PDSS y PDQ-39. En algunos estudios evidencian la presencia de más fatiga diurna en los pacientes que presentan dicho cuadro. Los pacientes con EP que presentan SPI tienen tendencia a tomar más levodopa en monoterapia y utilizar menos agonistas dopaminérgicos (15).

Los pacientes con una mala situación motora tienen un sueño de peor calidad, según las puntuaciones en la PDSS. De manera global, los fármacos empleados para tratar la EP incrementan la presencia de las alteraciones del sueño, con un empeoramiento en la calidad de vida. Los agonistas dopaminérgicos pueden empeorar la calidad del sueño nocturno, observándose un aumento de las parasomnias, pesadillas, alucinaciones y confusión en los momentos previos al sueño. No obstante, existe controversia en la literatura respecto a este aspecto. Algunos fármacos aumentan el sueño y disminuyen su fragmentación, motivo por el cual a bajas dosis pueden ser utilizados en pacientes

con insomnio, un estudio reciente con Rotigotine así lo demuestra (16). Los agonistas dopaminérgicos empeoran la hipersomnias diurna, observándose diferencias entre éstos y el tratamiento con L-Dopa en monoterapia (17); algunos de ellos han sido implicados incluso en producir episodios de hipersomnias brusca que ha causado accidentes de circulación en no pocas ocasiones (18).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es relacionar el sueño nocturno y la hipersomnias diurna en la EP.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

El primer objetivo, es analizar la hipersomnias diurna de los pacientes con EP con la escala ESS.

En segundo lugar, analizar el sueño nocturno en los pacientes con EP mediante el empleo de la escala PDSS.

En tercer lugar, analizar la relación entre las puntuaciones de la escala ESS de hipersomnias diurna y la escala PDSS de sueño nocturno.

En cuarto lugar, analizar cofactores que pueden inferir en la calidad de vida, sueño nocturno e hipersomnias diurna de estos pacientes, como el género, la edad, años de evolución de la enfermedad, síntomas motores y no motores de la enfermedad.

Por último, objetivar cómo los fármacos antiparkinsonianos influyen en la calidad de vida de los pacientes, así como en el sueño nocturno e hipersomnias diurna.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PARTICIPANTES

Para llevar a cabo este trabajo, se han incluido a 210 pacientes con EP. Esta base de datos ha sido obtenida de la unidad de trastornos del movimiento (UTM) del Hospital Universitario Cruces (HUC). Estos pacientes han sido diagnosticados según los criterios internacionales (London Brain Bank) (19) (ver ANEXO I).

La muestra de pacientes procede del registro de pacientes con EP de dicha unidad. La introducción de los datos clínico-métricos en dicho registro es de manera anonimizada y requiere que los pacientes den su consentimiento. El consentimiento específico y el registro han sido aprobados por el comité de ética local. Las escalas han sido realizadas por los neurólogos especialistas en dicha enfermedad B.T., K.B. y J.C.G.E. de manera voluntaria y conforme a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki.

3.2. MATERIALES

Las escalas utilizadas están validadas en castellano para su aplicación en EP.

En primer lugar, se ha empleado la escala ESS (ver ANEXO II), que es un cuestionario diseñado para medir el nivel general de la hipersomnia diurna, durante las actividades diarias. Esta escala evalúa la posibilidad de dormir durante el día en 8 situaciones básicas de la vida diaria. Estas 8 situaciones son las siguientes: estar sentado leyendo, ver la TV, sentarse en un lugar público, ir como pasajero en un coche durante 1 hora sin descanso, descansar por la tarde, estar sentado hablando con alguien, estar sentado después de comer sin bebidas alcohólicas y estar en un coche durante una caravana. Estos 8 items van desde una puntuación 0 (nunca refieren hipersomnia) a 3 (alta probabilidad de hipersomnia). La puntuación total de la escala va de 0-24. Por tanto, cuanto mayor puntuación se obtiene en la escala, mayor probabilidad de hipersomnia diurna refieren los pacientes. Una puntuación entre 10 y 15 indica la posibilidad de hipersomnia leve a moderada, mientras que una puntuación de 16 en adelante, indica la posibilidad de una hipersomnia severa (20, 21). A cuatro pacientes no se les hizo esta escala por motivos personales. Por tanto, la muestra final analizada fue de 206 pacientes.

La escala PDSS (ver ANEXO III) es una escala visual analógica que recoge 15 ítems en relación con los síntomas asociados a los trastornos del sueño en la EP. Entre estos ítems se encuentran, la calidad del sueño nocturno (ítem 1), el comienzo del sueño y el mantenimiento/insomnio (ítems 2 - 3), la inquietud nocturna (ítems 4-5), psicosis nocturna (ítems 6-7), nicturia (ítems 8-9), síntomas motores nocturnos (ítems 10-13), la frescura del sueño (ítem 14) y el dormir diurno (ítem 15). La puntuación para cada ítem va de 0 (el síntoma es severo y siempre experimentado) a 10 (libre de síntomas). La máxima puntuación posible para esta escala es de 150, que podría corresponderse a un paciente sin ningún tipo de alteraciones del sueño (21, 22). Por tanto, en esta escala, al contrario que en la ESS, cuanta mayor puntuación se obtiene, menos alteraciones del sueño presentan los pacientes. Una puntuación mayor o igual a 82 en la escala PDSS se consideran síntomas nocturnos leves de EP y una puntuación menor a 82, síntomas nocturnos moderados. De la base de pacientes que se analizaron, se llevó a cabo esta escala a los 210 pacientes.

Para el análisis de los síntomas motores y no motores de la EP se han empleado las escalas UPDRS I, II, III y IV (23).

La UPDRS I tiene varios ítems, entre los que se encuentra, la alteración del intelecto (ítem 1), trastornos del pensamiento por demencia o intoxicación por fármacos (ítem 2), depresión (ítem 3) y la motivación iniciativa (ítem 4). Cada ítem puntúa de 0-4, donde 0 es normal hasta una puntuación de 4 que correspondería a la máxima alteración. Esta escala puntúa sobre un total de 16 puntos. En este caso, cuanta más puntuación se obtiene en la escala, mayores alteraciones en el estado mental, comportamiento y estado de ánimo.

La UPDRS II, por otro lado, tiene los siguientes ítems: lenguaje (ítem 1), salivación (ítem 2), deglución (ítem 3), escritura (ítem 4), cortar alimentos y manejar cubiertos (ítem 5), vestirse (ítem 6), higiene (ítem 7), dar vueltas en la cama y ajustar la ropa de cama (ítem 8), caídas sin relación con el fenómeno de congelación (ítem 9), congelación al caminar (ítem 10), caminar (ítem 11), temblor (ítem 12), síntomas sensoriales relacionados con el parkinsonismo (ítem 13). Cada ítem punta de 0-4, donde 0 es normal hasta una puntuación de 4 que correspondería a la máxima alteración. Esta escala puntúa sobre un total de 52 puntos. En este caso, cuanta más

puntuación se obtiene en la escala, mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria presenta el paciente.

La UPDRS III, por su parte, tiene varios ítems, dónde se encuentran el lenguaje (ítem 1), la expresión facial (ítem 2), el temblor de reposo en MMSS (ítem 3), el temblor de reposo en MMII (ítem 4), el temblor de acción o postural de las manos (ítem 5), la rigidez axial (ítem 6), la rigidez en MMSS (ítem 7), la rigidez en MMII (ítem 8), el golpeteo de los dedos (ítem 9), los movimientos alternantes con las manos (ítem 10), los movimientos rápidos alternantes en MMSS (ítem 11), la agilidad con los MMII (ítem 12), el levantarse de la silla (ítem 13), la postura (ítem 14), la marcha (ítem 15), la estabilidad postural (ítem 16) y la bradiquinesia e hipoquinesia (ítem 17). Cada ítem puntúa de 0-4, dónde 0 es normal hasta una puntuación de 4 que correspondería a la máxima alteración. Esta escala puntúa sobre un total de 68 puntos. En este caso, cuanta más puntuación total se obtiene en la escala, mayores alteraciones en los aspectos motores presenta el paciente.

Por último, la UPDRS IV recoge las siguientes cuestiones: A. Discinesias: duración (ítem 1), incapacidad (ítem 2), discinesias dolorosas (ítem 3), presencia de distonía matutina (ítem 4). Puntuando los ítems 1,2 y 3 de 0 a 4 y el ítem 4 de 0 a 1. B. Fluctuaciones clínicas: presencia de periodos off predecibles (ítem 5), presencia de periodos off impredecibles (ítem 6), presencia de periodos off de instauración súbita (ítem 7), proporción del tiempo en periodo off durante el día (ítem 8). En este caso los ítems 5, 6 y 7 puntúan de 0 a 1 puntos, mientras que el ítem 8 de 0 a 4. C. Otras complicaciones: presencia de anorexia, náuseas o vómitos en el paciente (ítem 9), presencia de trastornos del sueño, insomnio o hipersomnía (ítem 10), presencia de ortostatismo sintomático (ítem 11), puntuando los ítems 9 a 11 de 0 a 1 puntos. Esta escala puntúa sobre un total de 23 puntos. En este caso cuanta más puntuación total se obtiene en la escala, mayores complicaciones del tratamiento presenta el paciente.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El diseño del estudio es de tipo transversal, de carácter observacional y descriptivo, sin ninguna intervención sobre los pacientes. El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo con el programa SPSS versión 20 (IBM SPSS Statistics).

Se ha realizado un análisis descriptivo realizándose el cálculo de media y desviación típica. Para las variables cualitativas se han descrito la frecuencia y proporciones. Dado el tamaño muestral y admitiéndose la presunción de normalidad de la muestra, se ha llevado a cabo análisis paramétricos. Se ha realizado análisis de correlación de Pearson y en el caso de muestras pequeñas se han usado variables no paramétricas con el estadístico Rho de Spearman. El análisis para la homogeneidad de varianzas para muestras independientes se ha llevado a cabo con la prueba de Levene. Se han realizado estudios de regresión lineal por pasos.

3.4. PROCEDIMIENTOS

En primer lugar, se analizó la frecuencia de las escalas ESS y PDSS, así como la media y desviación típica de cada uno de los ítems. A continuación, mediante el empleo del análisis de correlación de Pearson se ha hallado la correlación entre ambas escalas.

Seguidamente, se ha analizado el género y la edad media de la muestra de pacientes con el análisis de frecuencias. La diferencia del género de los pacientes en la ESS y PDSS se ha realizado con la prueba de Levene y la relación entre la edad de los pacientes con la ESS y PDSS con el análisis de correlación (Pearson). Más adelante, la media y desviación típica de la UPDRS se ha calculado con el análisis de frecuencias. Después, la correlación de la UPDRS con la ESS y PDSS, así como con la edad, se ha llevado a cabo con el coeficiente de correlación de Pearson, calculando seguidamente la regresión lineal por pasos de las variables arriba mencionadas.

Para analizar la correlación entre la ESS y la PDSS con la toma de agonistas dopaminérgicos se ha empleado el estadístico Rho de Spearman. Tras calcular la dosis equivalente de levodopa en base a la dosis de agonistas dopaminérgicos, se ha llevado a cabo el análisis de correlación (Pearson) de la PDSS y ESS con la dosis de levodopa y la dosis calculada de levodopa, calculando seguidamente la regresión lineal por pasos de las variables arriba mencionadas. Además, se ha calculado la correlación entre la UPDRS con la toma de agonistas dopaminérgicos, la dosis de levodopa y la dosis calculada de levodopa con el coeficiente de correlación de Pearson. Para poder llevar a cabo el análisis de cada fármaco por separado, se ha calculado mediante el estadístico Rho de Spearman la relación entre la toma de cada fármaco con las escalas ESS y PDSS.

Por último, se ha llevado a cabo la regresión lineal por pasos de los cofactores que se han analizado a lo largo del estudio, así como la regresión lineal por pasos de los cofactores que influyen en la hipersomnias diurna de las mujeres y hombres.

4. RESULTADOS

Los resultados se van a comentar según los objetivos comentados anteriormente.

4.1. ANÁLISIS DE LA ESS EN PACIENTES CON EP

En primer lugar, se presentan los datos descriptivos sobre la hipersomnias diurna de los pacientes con EP (**Tabla 1**). La media de la ESS fue de 8,22 (DT= 4,46), donde el paciente que más puntuación obtuvo fue una puntuación de 19 sobre un total de 24 puntos en la escala ESS. El ítem 7 (posibilidad de referir hipersomnias después de comer) fue el que mayor puntuación media obtuvo (M=1,87; DT= 1,08). Este ítem es el que más condiciona la hipersomnias diurna. Seguido del ítem 2 (posibilidad de referir hipersomnias viendo la TV) (M=1,77, DT= 1,08). Por otro lado, el ítem 8, (posibilidad de referir hipersomnias en el coche) es el que menor puntuación media obtuvo del total de 206 pacientes (M= 0,08, DT=0,31), siendo el ítem que menos condiciona la hipersomnias diurna. El 41,9% de los pacientes obtuvieron una puntuación mayor a 10. Por tanto, este porcentaje de pacientes presenta hipersomnias. De los pacientes que presentan hipersomnias un 34,8% obtuvieron una puntuación entre 10-15 (leve-moderado) y un 5,2% una puntuación entre 16-24 (grave).

Tabla 1: Media y desviación típica de los diferentes ítems de la ESS.

	M	DT
ESS 1	1.23	1.10
ESS 2	1.77	1.08
ESS 3	0.98	0.99
ESS 4	0.72	0.99
ESS 5	1.44	1.10
ESS 6	0.13	0.43
ESS 7	1.87	1.08
ESS 8	0.08	0.31

4.2. ANÁLISIS DE LA PDSS EN PACIENTES CON EP

El segundo objetivo ha sido analizar el sueño nocturno en los pacientes con EP mediante el empleo de la escala PDSS (**Tabla 2**). La media de la PDSS fue de 112,67 (DT=17,63), dónde el paciente que más puntuación obtuvo fue una puntuación de 148 sobre un total de 150 puntos en la escala PDSS, y el que menos puntuación obtuvo fue con un total de 58 puntos sobre 150. Por un lado, el ítem 7 (sufrir alucinaciones estresantes durante el sueño) es el ítem que mayor valor medio presentó (M= 9,21, DT= 1,74). Seguido del ítem 12 (levantarte temprano por la noche con posturas dolorosas en brazos y piernas) (M=8,45, DT= 2,05). Por ello, la minoría de pacientes analizados presentó alucinaciones estresantes durante el sueño o posturas dolorosas en brazos y piernas al despertar. Por otro lado, el ítem 3 (dificultad para el mantenimiento del sueño cada noche), es el ítem que menor valor medio tuvo (M=5,77, DT= 2,31). Por tanto, la mayor parte de pacientes presentaron dificultades para el mantenimiento del sueño. El 96,2% de los pacientes analizados con EP presentaron síntomas nocturnos leves de EP y un 3,8% síntomas nocturnos moderados de EP.

Tabla 2: Media y desviación típica de cada uno de los ítems de la PDSS.

	M	DT
PDSS 1	6.26	2.12
PDSS 2	7.75	2.32
PDSS 3	5.77	2.31
PDSS 4	7.48	2.37
PDSS 5	7.20	2.39
PDSS 6	7.37	2.63
PDSS 7	9.21	1.75
PDSS 8	7.05	2.29
PDSS 9	7.78	2.55
PDSS 10	7.93	2.27
PDSS 11	7.42	2.20
PDSS 12	8.45	2.05
PDSS 13	8.34	2.07
PDSS 14	7.25	2.25
PDSS 15	7.40	2.11

4.3. CORRELACIÓN ENTRE LA PDSS Y ESS

El tercer objetivo fue correlacionar las puntuaciones de la escala ESS de hipersomnias diurna con la escala PDSS de sueño nocturno. La correlación de Pearson fue de ($r=-,180$; $p=0,01$), con lo que, a menor alteración en el sueño nocturno, menor alteración en la hipersomnias diurna. Sin embargo, a pesar de la significación estadística, se observa que la magnitud de la correlación es baja, por lo que habría otros factores que podrían incidir en la hipersomnias diurna de los pacientes con EP.

4.4. COFACTORES DE LA HIPERSOMNIA DIURNA Y SUEÑO NOCTURNO

El cuarto objetivo, ha sido analizar cofactores que pueden inferir en la calidad de vida, sueño nocturno e hipersomnias diurna de estos pacientes, como el género, la edad, años de evolución de la enfermedad, síntomas motores y no motores de la enfermedad.

4.4.1. Género de los pacientes

En cuanto al género de los pacientes, se observó, que el 53,3% de los pacientes eran hombres y el 46,7% mujeres. Las mujeres obtuvieron menores puntuaciones en la escala PDSS, con una media de 110,46 puntos (DT=20.26), lo cual quiere decir que presentan mayores alteraciones del sueño que los hombres (M=114,61; DT=14.79). En referencia a la escala ESS, las mujeres obtuvieron una puntuación media de 7,85 (DT=4.91), y los hombres, por su parte, una puntuación media de 8,53 (DT=4.04). Por tanto, los hombres tienen más alteraciones en la hipersomnias diurna. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (ESS: $t=-1,08$, $p=0.28$; PDSS: $t=-1,7$, $p=0,09$).

4.4.2. Edad de los pacientes

En cuanto a la edad de los pacientes al diagnóstico de la EP, la media de edad se situó en 59,72 (DT=9,76) años al diagnóstico de la enfermedad. La media de edad de los pacientes cuando realizaron la escala PDSS fue de 66.15 (DT=9,53) años y de 66.90 años (DT=9,57) cuando realizaron la escala ESS.

En cuanto a la correlación de la escala PDSS con la edad de los pacientes al diagnóstico, se observa que a más puntuación en la escala PDSS los pacientes tienen

menos edad al diagnóstico ($r=-0.232, p=0,001$), siendo estadísticamente significativo. Se observa que, los pacientes de menor edad presentan menos alteraciones del sueño nocturno. Por su parte, la correlación de la escala ESS con la edad al diagnóstico de los pacientes, da a entender, que los pacientes jóvenes son los que más hipersomnia diurna presentan, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ($r= -0.15, p=0,835$).

4.4.3. Años de evolución de la EP

A la mayor parte de pacientes se les pasó la escala PDSS con una media de 5,86 (DT=5,06) años de evolución de la enfermedad y la escala ESS con una media de 6,08 (DT=5,26) años de evolución de la enfermedad.

Al correlacionar los años de evolución de la EP con la ESS y PDSS, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas.

4.4.4. Síntomas motores y no motores de la EP

Además de las escalas anteriormente comentadas, hay otras escalas donde se evalúan los síntomas motores y no motores de la enfermedad, como la UPDRS.

La puntuación media en la UPDRS I de los pacientes fue de 2,54 (DT=1,96), en la UPDRS II fue de 12,63 (DT= 5,95), en la UPDRS III de 28,49 (DT=10,69) y la puntuación media en la UPDRS IV fue de 3,32 (DT=3,00).

En la correlación de la hipersomnia diurna con las alteraciones motoras y no motoras de la EP se observa que, a mayor puntuación en la escala ESS, mayor puntuación en la escala UPDRS I ($r=0.119, p=0,088$), en la UPDRS II ($r=0.145, p=0,037$), en la UPDRS III ($r=0.092, p=0,187$) y menor puntuación en la UPDRS IV ($r= -0.05, p=0,467$). Por tanto, se observa que, a mayor hipersomnia diurna, mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria (UPDRS II), siendo estadísticamente significativo.

Por su parte, a mayor puntuación en la PDSS, menor puntuación en la escala UPDRS I ($r=-0.351, p=0,000$), en la UPDRS II ($r= -0.311, p=0,000$), en la UPDRS III ($r= -0.212, p=0,002$) y en la escala UPDRS IV ($r= -0.195, p=0,005$). Por tanto, se observa que, a menos alteraciones del sueño nocturno, menores alteraciones en el estado

mental, comportamiento y estado de ánimo, menores alteraciones en las actividades de la vida diaria, menores alteraciones en los aspectos motores, así como en las complicaciones derivadas del tratamiento, siendo estadísticamente significativo.

Respecto a la relación entre la edad al diagnóstico de la EP con los síntomas motores y no motores de la enfermedad, recogidos en las escalas UPDRS I, II, III y IV, se observa que, a mayor edad al diagnóstico de la enfermedad, mayor puntuación en la escala UPDRS III, siendo estadísticamente significativo ($r=0.182$, $p=0,008$). Además de ello, se observa cómo cuanto mayor edad presentan los pacientes, mayor puntuación en las escalas UPDRS I ($r=0.063$, $p=0.362$) y II ($r=0.02$, $p=0.778$), y menor puntuación en la UPDRS IV ($r=-0.128$, $p=0.064$), no siendo por su parte, estadísticamente significativo.

Cuanto más años de enfermedad presentan los pacientes, mayores alteraciones en los síntomas motores y no motores de la EP, puesto que, a mayor evolución de la enfermedad, mayor puntuación en la escala UPDRS I ($r=0.210$, $p=0,002$), en la UPDRS II ($r=0.399$, $p=0,000$), en la UPDRS III ($r=0.319$, $p=0,000$) y en la UPDRS IV ($r=0.359$, $p=0,000$).

Tabla 3: Correlaciones entre las puntuaciones de la UPDRS I, la UPDRS II, la UPDRS III y la UPDRS IV con la PDSS, ESS, la edad al diagnóstico de la EP y los años de evolución de la enfermedad.

		UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
PDSS		-0.351**	-0.311**	-0.212**	-0.195**
ESS		0.119	0.145*	0.092	-0.051
EDAD	AL	0.063	0.020	0.182**	-0.128
DIAGNÓSTICO					
AÑOS	DE	0.210**	0.399**	0.319**	0.359**
ENFERMEDAD					

Para la significación estadística del análisis de correlación: **<,01; *<,05

Tras seleccionar todas las variables mostradas en la tabla de correlaciones anterior (**Tabla 3**), se observa como solo el 3,1% de los cambios en la escala ESS son debidos al resultado obtenido en la escala PDSS (**Tabla 4**).

Tabla 4: Regresión lineal de las variables predictoras, tomando como variable dependiente a la escala ESS.

Model	Predictor Variables	B	SE	β	t
ESS	Model 1				Ra=0.031, F(t,154)= 4.987
	PDSS	-,043	0,019	-,177	-2,23

4.5. FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

En el quinto objetivo se ha analizado cómo los fármacos antiparkinsonianos se relacionan con la calidad de vida, sueño nocturno e hipersomnia diurna.

Analizando los fármacos que toman los pacientes, se puede ver como los pacientes que toman agonistas dopaminérgicos (ropirinol, pramipexol, pergolide, lisuride, bromocriptina, apomorfina, cabergolina y rotigotina), obtuvieron una puntuación media en la escala PDSS de 112,10 (DT= 18,21). En contraposición con los pacientes que no toman agonistas que obtuvieron en dicha escala una puntuación media de 114,19 (DT= 16,03). Con todo ello, la toma de agonistas dopaminérgicos se relaciona con un peor sueño nocturno. Por su parte, los pacientes que no toman agonistas, en la escala ESS, obtuvieron una puntuación media de 6,43 (DT= 3,94), y los pacientes que toman agonistas dopaminérgicos, una puntuación de 8,90 (DT=4,47), dando a entender que los pacientes que toman fármacos agonistas dopaminérgicos, tienen una mayor hipersomnia diurna ($p=0,000$).

Se observa como la toma de agonistas dopaminérgicos, influye en una mayor puntuación en la escala ESS, es decir, mayor hipersomnia diurna tienen los pacientes, siendo estadísticamente significativo ($Rho=0.251$, $p=0,000$). Sin embargo, correlacionando la escala PDSS con la toma de agonistas dopaminérgicos, se corrobora como la toma de agonistas dopaminérgicos, se correlaciona con una menor puntuación en la escala, por tanto, con mayores alteraciones en el sueño nocturno, siendo

estadísticamente no significativo ($Rho=-0.041$, $p=0,554$). Por tanto, la toma de agonistas dopaminérgicos sí influye en la hipersomnía diurna.

A continuación, se calcula la dosis equivalente de levodopa con la dosis de agonistas dopaminérgicos (**Tabla 5**) (24). Para ello, se emplea una conversión:

Tabla 5: Dosis calculada de levodopa en base a la dosis de agonistas dopaminérgicos.

Agonistas dopaminérgicos	Dosis calculada de levodopa diaria
Dosis de ropirinol	x 6 mg
Dosis de rotigotina	x 6 mg
Dosis de pramipexol	x 100 mg
Dosis de apomorfina	x 100 mg
Dosis de cabergolina	x 100 mg
Dosis de levodopa retard	x 0,8 mg

En este análisis de correlación entre las escalas PDSS y ESS con la dosis de levodopa y la dosis calculada de levodopa standard en base a los mg de agonistas dopaminérgicos (**Tabla 6**), se ve como la dosis calculada de levodopa no influye en la ESS ($r= 0.006$, $p=0,928$) ni en la PDSS, ($r=-0.030$, $p=0,662$), por tanto, se observa como las alteraciones en la hipersomnía diurna no dependen de la dosis de agonistas dopaminérgicos, si no del hecho de tomar o no tomar dicho tipo de fármacos.

Tabla 6: Correlación entre la PDSS y ESS con la dosis de levodopa (LED), y la dosis calculada de levodopa en base a los mg de agonistas dopaminérgicos (LED_AGONISTAS).

	PDSS	ESS
LED	-0.059	-0.020
LED_AGONISTAS	-0.030	0.006

Para la significación estadística del análisis de correlación: **<,01; *<,05

Se observa, como un 6,1% de la varianza es explicado por la toma de agonistas dopaminérgicos. Mientras que el 2,8% es explicado por la puntuación de la PDSS (**Tabla 7**), sugiriendo que existen además de ello, otros factores que influyen en la hipersomnía diurna.

Tabla 7: Regresión lineal de las variables predictoras, tomando como variable dependiente a la escala ESS.

Model	Predictor Variables	B	SE	β	t
ESS	Model 1				
	PDSS	-,043	0,019	-.177	-2.23
	Model 2				
	PDSS	-,042	.017	-.167	-2.48
	AGONISTAS	2,378	0,667	0,239	3,56

En la tabla inferior (**Tabla 8**), se analiza la influencia de los agonistas dopaminérgicos, de la dosis de levodopa y de la dosis calculada de levodopa sobre los síntomas motores y no motores de la enfermedad.

Por un lado, se ve como el tomar o no agonistas no influye en la escala UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III ni UPDRS IV. Sin embargo, se ve como a mayor dosis de levodopa (LED), mayores alteraciones en el estado mental, comportamiento y estado de ánimo ($r=0.259$, $p=0,000$), mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria ($r=0.358$, $p=0,000$), mayores alteraciones en los aspectos motores ($r=0.237$, $p=0,001$), así como en las complicaciones derivadas del tratamiento ($r=0.409$, $p=0,000$). Por su parte, se observa cómo a mayor dosis calculada de levodopa (LED_AAGONISTAS) mayores alteraciones en el estado mental, comportamiento y estado de ánimo ($r=0.143$, $p=0,038$), mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria ($r=0.164$, $p=0,017$), así como mayores complicaciones derivadas del tratamiento ($r=0.138$, $p=0,046$).

Tabla 8: Correlación entre las escalas UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y UPDRS IV con la toma de agonistas, la dosis de LED y la dosis calculada de LED_AAGONISTAS.

	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
AGONISTAS	-0.082	-0.023	-0.054	0.095
LED	0.259**	0.358**	0.237**	0.409**
LED_AAGONISTAS	0.143*	0.164*	0.131	0.138*

Para la significación estadística del análisis de correlación: **<,01; *<,05

A continuación, se analiza cada agonista dopaminérgico por separado, y se observa la influencia que tiene dicho agonista dopaminérgico en el sueño nocturno y en la hipersomnia diurna.

Se comprueba, como del total de 210 pacientes, 15 de ellos tomaban rotigotina. Los pacientes que tomaban rotigotina obtuvieron una puntuación media mayor en la escala ESS ($M=8.27$, $DT=4.30$), que los pacientes que no tomaban ($M= 8.21$, $DT=4.48$). Siendo esta correlación no significativa ($Rho=0.019$; $p=0,787$). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ($Rho=0.007$; $p=0,914$) en las puntuaciones de la escala PDSS entre los que tomaban rotigotina ($M= 107.93$, $DT= 33.57$) respecto a los que no ($M=113,04$, $DT= 15,87$).

En el caso del ropirinol, se observa como 65 pacientes lo tomaban. Los pacientes que tomaban ropirinol obtuvieron una puntuación media mayor en la escala ESS ($M=8,75$, $DT= 4,48$), que los pacientes que no lo tomaban ($M=7,98$, $DT=4.44$). Siendo esta correlación no significativa ($Rho=0.079$; $p=0,258$). Por su parte, los pacientes que consumían ropirinol, obtuvieron mayores puntuaciones en la escala PDSS ($M=116,92$, $DT =13.10$), respecto a los pacientes que no tomaban ($M= 110,77$, $DT= 19.062$). Se observan en este caso diferencias significativas ($Rho= 0.137$; $p=0,047$). De todo ello, se deduce que los pacientes que toman ropirinol, tienen mejor sueño nocturno.

En el caso del pramipexol, se ve como 64 pacientes lo tomaban. Los pacientes que tomaban pramipexol obtuvieron una puntuación media mayor en la escala ESS ($M=9,38$, $DT= 4.48$), frente a los que no lo tomaban ($M=7,74$, $DT=4.38$). Siendo esta correlación significativa ($Rho= 0.170$; $p=0,015$). Por su parte, los pacientes que consumían pramipexol, obtuvieron menores puntuaciones en la escala PDSS ($M=107,58$, $DT= 17.82$) frente a los que no consumían pramipexol ($M=114,90$, $DT=17,14$). Siendo esta correlación estadísticamente significativa ($Rho= -0.200$; $p=0,004$). De todo ello, se deduce que los pacientes que toman pramipexol, tienen más alteraciones del sueño nocturno, y mayor hipersomnia diurna, siendo en ambos casos estadísticamente significativo.

En el resto de agonistas la muestra es pequeña (5 apomorfina, 7 cabergolina) datos que no permitieron sacar conclusiones.

Se puede observar que el agonista que más influye en el sueño nocturno y en la presencia de la hipersomnía diurna es el pramipexol. El resto de agonistas tienen menos repercusión a excepción de ropinirol que se acerca al pramipexol (**Tabla 9**).

En cuanto a la influencia de los agonistas dopaminérgicos en la hipersomnía diurna, el pramipexol es el que mayor influencia tiene, puesto que los pacientes que lo consumen obtienen mayores resultados en la ESS ($p=0,015$).

Tabla 9: Correlación entre las escalas PDSS y ESS con la toma de los diferentes agonistas dopaminérgicos.

	ESS	PDSS
ROTIGOTINE	0.019	0.007
ROPIRINOL	0.079	0.137*
PRAMIPEXOL	0.170*	-0.200**
A POMORFINA	-0.091	-0.090
CABERGOLINA	0.002	0.031

Para la significación estadística del análisis de correlación: **<,01; *<,05

Por último, analizando las regresiones lineales de todo el conjunto de datos obtenido (**Tabla 10**), se observa como un 6.4% de la varianza es explicado por la toma de agonistas dopaminérgicos. Mientras que el 2,9% es explicado por la puntuación de la PDSS, y un 1,9% por el género del paciente, siendo la suma de todas estas variables de un 9,8%. Por ello, un 9,8% de los cambios en la hipersomnía diurna se deben a la puntuación en la escala PDSS, a la toma o no de agonistas dopaminérgicos y al género del paciente, sugiriendo que existen además de ello, otros factores que influyen en la hipersomnía diurna.

Tabla 10: Regresión lineal tomando como variable dependiente la ESS

Model	Predictor Variables	B	SE	β	t	
ESS	Model 1					$R_{abc}=0.098, F_{(1,203)}=4.230$
	PDSS	-,046	0,017	-.181	-2.61	
	Model 2					
	PDSS	-,042	.017	-.167	-2.484	
	AGONISTAS	2,378	0,667	0,24	3,563	
	Model 3					
	PDSS	-,047	0.017	-.185	-2.756	
	AGONISTAS	2.60	0.672	0.26	3.88	
	GÉNERO	1.24	0.605	0.14	2.05	

Además, si se analiza el género del paciente por separado, y se toma como variable dependiente la puntuación en la escala ESS (**Tabla 11**), se observa como las alteraciones en la hipersomnia diurna de las mujeres se pueden explicar con un cambio de un 11% por el sueño nocturno y la toma de agonistas dopaminérgicos.

Tabla 11: Regresión lineal tomando como variable dependiente ESS, en las mujeres.

Model	Predictor Variables	B	SE	β	t	
ESS	Model 1 (mujeres)					$R_{ab}=0.110, F_{(1,92)}=5.518$
	PDSS	-.063	0.024	-.26	-2.68	
	AGONISTAS	2.75	1.17	0.23	2.35	

Por su parte, si se analiza el género del paciente por separado, y se toma como variable dependiente la puntuación en la escala ESS (**Tabla 12**), se observa como las alteraciones en la hipersomnia diurna de los hombres se pueden explicar con un cambio de un 7,7% por la toma de agonistas dopaminérgicos.

Tabla 12: Regresión lineal tomando como variable dependiente la ESS, en los hombres

Model	Predictor Variables	B	SE	β	t	
ESS	Model 1 (hombres)					$R_a=0.77, F_{(1,108)}=10.067$
	AGONISTAS	2.50	0.78	0.29	3.17	

5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo es relacionar el sueño nocturno y la hipersomnía diurna en pacientes con EP. De acuerdo con estudios previos (21), el presente trabajo de fin de grado muestra una relación estadísticamente significativa entre el sueño nocturno y la hipersomnía diurna.

Este estudio muestra como la posibilidad de referir hipersomnía después de comer y la posibilidad de referir hipersomnía viendo la TV parece ser los ítems en los que más hipersomnía diurna presentan los pacientes. Por otro lado, el referir hipersomnía en el coche, es el ítem que menos condiciona la hipersomnía diurna. En el estudio de Johns (25) el ítem que mayor valor medio tenía en pacientes con EP era el ítem 5, seguido del ítem 2 (hipersomnía diurna después de comer), sin embargo, el ítem que menos condicionaba la hipersomnía diurna era la posibilidad de referir hipersomnía en el coche.

Respecto al sueño nocturno, se ha observado que la mayor parte de pacientes refieren dificultades para el mantenimiento del sueño. Por su parte, la minoría de pacientes analizados refiere alucinaciones estresantes durante el sueño o posturas dolorosas en brazos y piernas al despertar, siendo los ítems que menos condicionan el sueño nocturno de los pacientes. En el estudio de Pushpanathan et al. (26) la mayoría de pacientes presentaron dificultades para el mantenimiento del sueño.

Los resultados mostraron que, a menos alteraciones en el sueño nocturno, menos alteración en la hipersomnía diurna presentan los pacientes con EP. Sin embargo, esta correlación, aunque significativa, fue una relación leve, por lo que deben de existir otros factores que influyen en la hipersomnía diurna de los pacientes con EP. Según Terra et al. (21), los pacientes con mayor puntuación en la ESS tenían mayores alteraciones del sueño. En el estudio de Yi-Ying Lin et al. (27), los pacientes con mayor hipersomnía diurna tenían menor puntuación en la PDSS, y por tanto, más alteraciones en el sueño nocturno.

Al analizar los cofactores que pueden inferir en la calidad de vida de estos pacientes como el género, la edad, años de evolución de la enfermedad, síntomas motores y no motores de la enfermedad, se ha observado que las mujeres presentan mayores

alteraciones del sueño nocturno y menos alteraciones en la hipersomnia diurna que los hombres. Fatai Salawu y Abdulfatai Olokoba (28) y Smith et al. (29), reportaron como las mujeres con EP tenían mayores alteraciones en el sueño nocturno. Por su parte, los hombres presentan menores alteraciones del sueño nocturno y más alteraciones en la hipersomnia diurna. En el estudio de Ya-qin-Xiang et al. (30), comprueban como los hombres con EP presentan mayores alteraciones en la hipersomnia diurna. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la puntuación en las escalas ESS y PDSS con el género del paciente.

En cuanto a la edad de los pacientes, se observa que los pacientes de menor edad presentan menos alteraciones del sueño nocturno. Sin embargo, en el estudio de Terra et al. (21), los pacientes de mayor edad presentan más puntuaciones en la escala ESS, así como en el estudio de Ya-qin-Xiang et al. (30) donde los pacientes con mayor edad, refieren mayores alteraciones en la hipersomnia diurna. Al correlacionar los años de evolución de la EP con la ESS y PDSS, se observa que no hay una correlación estadísticamente significativa. Sin embargo, en el estudio de Ya-qin-Xiang et al. (30) los pacientes con mayor evolución en la EP presentan mayor alteración en la ESS, así como en el estudio de Yi-Ying Lin et al. (27).

En cuanto al análisis de los síntomas motores y no motores de la enfermedad, se observa, por un lado, como a mayor puntuación en la ESS, mayor puntuación en la escala UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y menor puntuación en la UPDRS IV. Por tanto, se objetiva que, a mayor hipersomnia diurna, mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria (UPDRS II), siendo el único estadísticamente significativo. En el estudio de Terra et al. (21) los pacientes con mayor puntuación en la ESS obtenían mayor puntuación en la escala UPDRS I y en la UPDRS II. En el estudio de Ya-qin-Xiang et al. (30) los pacientes con mayores alteraciones en la hipersomnia diurna obtuvieron mayor puntuación en la UPDRS I, UPDRS II y UPDRS III. Así como en el estudio de Keisuke Suzuki et al. (31), dónde los pacientes con mayor hipersomnia diurna también obtenían mayor puntuación en la UPDRS IV. Por otro lado, a mayor puntuación en la PDSS, menor puntuación en la escala UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y UPDRS IV, siendo estadísticamente significativo en todos los casos. En el estudio de Yi-Ying Lin et al. (27), los pacientes con mayores alteraciones en el sueño nocturno obtenían una puntuación mayor en la UPDRS I,

UPDRS II y UPDRS III, así como en el estudio llevado a cabo por Keisuke Suzuki et al. (31), que añade además de lo anterior, que los pacientes con mayores alteraciones en el sueño nocturno obtenían mayor puntuación en la UPDRS IV. Al correlacionar la edad al diagnóstico de la EP con los síntomas motores y no motores de la EP, se ve como a mayor edad al diagnóstico, mayor puntuación en la UPDRS III, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, se observa como cuantos más años de evolución de EP, mayor puntuación en la escala UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y en la UPDRS IV, siendo en todos los casos estadísticamente significativo.

Respecto a los fármacos antiparkinsonianos, se ha observado que, la toma de agonistas dopaminérgicos se relaciona con una mayor hipersomnia diurna, obteniendo una puntuación mayor en la ESS. Por tanto, la toma de agonistas dopaminérgicos sí influye en la hipersomnia diurna. En el estudio de Terra et al. (21), se vio que los agonistas dopaminérgicos producen mayor hipersomnia diurna, así como en el estudio de Chahine et al. (32). Sin embargo, se ve como la dosis calculada de levodopa no se relaciona con la ESS, ni con la PDSS. Por tanto, se observa como las alteraciones en la hipersomnia diurna no dependen de la dosis de agonistas dopaminérgicos, si no del hecho de tomar o no tomar dicho tipo de fármaco. Chahine et al. (32), mediante una revisión sistemática vieron como la levodopa no influía en la hipersomnia diurna. En el estudio de Ya-qin-Xiang et al. (30) los investigadores vieron como los agonistas dopaminérgicos y la levodopa mejoraban los síntomas motores de la EP. Sin embargo, incrementaban la incidencia de hipersomnia diurna y discinesia. Además, vieron como la dosis calculada de levodopa, no influía significativamente en la ESS. Yi-Ying Lin et al (27), Gjerstad (33) y Kumar (34), mostraron que los agonistas dopaminérgicos producían más hipersomnia diurna. Sin embargo, no observaron diferencias significativas en la dosis calculada de levodopa.

Se observa como a mayor dosis de levodopa, mayores alteraciones en la UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y UPDRS IV. Siendo en todos los casos estadísticamente significativo. Por su parte, se observa cómo a mayor dosis calculada de levodopa mayores alteraciones en la UPDRS I, UPDRD II y UPDRS IV, siendo en estos tres casos estadísticamente significativo.

En el análisis de los agonistas dopaminérgicos por separado, el que mayor relación tiene con la PDSS es el ropirinol, ya que los pacientes que los consumen obtienen mayores puntuaciones, siendo el resultado estadísticamente significativo, por tanto, tienen menos alteraciones del sueño. Por su parte, los pacientes que toman pramipexol tienen una puntuación en la PDSS menor, siendo el resultado estadísticamente significativo, por tanto, estos pacientes tienen más alteraciones del sueño nocturno. Sin embargo, el estudio RECOVER (35) vio como los pacientes que consumían la rotigotina obtenían mayor puntuación en la PDSS.

En cuanto a la influencia de los agonistas dopaminérgicos en la ESS, el pramipexol, es el que mayor influencia tiene, puesto que los pacientes que lo consumen obtienen mayor puntuación, siendo estadísticamente significativo. En el estudio de Yi-Ying Lin et al (27), vieron como los pacientes tratados con pramipexol, obtenían mayores puntuaciones en la ESS, presentando mayor hipersomnia diurna. En el estudio de Alonso Canovas et al. (36), el grupo tratado con ropirinol y el grupo tratado con pramipexol, presentó mayor hipersomnia diurna.

6. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo, pueden obtenerse las siguientes conclusiones:

- Cuántas menos alteraciones en el sueño nocturno, menos alteración en la hipersomnia diurna presentan los pacientes con EP.
- Los pacientes con EP de menor edad presentan mayor puntuación en la PDSS.
- A mayor puntuación en la ESS, mayores alteraciones en las actividades de la vida diaria (UPDRS II). A mayor puntuación en la PDSS, menor puntuación en la escala UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III y UPDRS IV.
- Los pacientes con EP de mayor edad presentan mayor puntuación en la escala UPDRS III y cuantos más años de evolución de EP presentan los pacientes, mayor puntuación en la escala UPDRS I, II, III y IV.
- La toma de agonistas dopaminérgicos causa mayor hipersomnia diurna. Sin embargo, la dosis calculada de levodopa no influye en la hipersomnia diurna, por tanto, se observa como las alteraciones en la hipersomnia diurna de los pacientes con EP no dependen de la dosis de agonistas dopaminérgicos, si no del hecho de tomar o no dicho tipo de fármacos.
- A mayor dosis de levodopa, mayor puntuación en la UPDRS I, II, III y IV y a mayor dosis calculada mayores alteraciones en la UPDRS I, II y IV.
- Los pacientes con EP que consumen ropirinol tienen menos alteraciones en el sueño nocturno, sin embargo, los que toman pramipexol, tienen más alteraciones en el sueño nocturno y en la hipersomnia diurna.
- Un 9,8% de los cambios en la hipersomnia diurna se deben a la puntuación en la PDSS, a la toma o no de agonistas dopaminérgicos y al género del paciente. Las alteraciones en la hipersomnia diurna de las mujeres se pueden explicar con un cambio de un 11% por el sueño nocturno y la toma de agonistas, sin embargo, las alteraciones en la hipersomnia diurna de los hombres se pueden explicar con un cambio de un 7,7% por la toma de agonistas dopaminérgicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Movement Disorders*. 2002;17(1):60-67.
2. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello T et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(11):1641-1649.
3. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2009;64(S2):S65-S80.
4. Gómez-Esteban J, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2010;258(3):494-499.
5. Gómez-Esteban J, Zarranz J, Lezcano E, Velasco F, Ciordia R, Rouco I et al. Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006;21(7):983-988.
6. Gagnon J, Vendette M, Postuma R, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2009;66(1):39-47.
7. Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K et al. Restless legs syndrome: A community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005;64(11):1920-1924.
8. Linke R, Eisensehr I, Wetter T, Gildehaus F, Pöpperl G, Trenkwalder C et al. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: Are there common features with early Parkinson's disease?. *Movement Disorders*. 2004;19(10):1158-1162.
9. RYE D. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Medicine*. 2004;5(3):317-328.
10. Wetter T, Eisensehr I, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Medicine*. 2004;5(4):401-406.

11. Pittock S, Parrett T, Adler C, Parisi J, Dickson D, Ahlskog J. Neuropathology of primary restless leg syndrome: Absence of specific τ - and α -synuclein pathology. *Movement Disorders*. 2004;19(6):695-699.
12. Hassan A, Benarroch E. Heterogeneity of the midbrain dopamine system. *Neurology*. 2015;85(20):1795-1805.
13. Michaud M, Soucy J, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Journal of Neurology*. 2002;249(2):164-170.
14. Cervenka S. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*. 2006;129(8):2017-2028.
15. Gómez-Esteban J, Zarranz J, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22(13):1912-1916.
16. Rosa-Grilo M, Qamar M, Taddei R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Sauerbier A et al. Rotigotine transdermal patch and sleep in Parkinson's disease: where are we now?. *npj Parkinson's Disease*. 2017;3(1).
17. Brodsky M, Godbold J, Roth T, Olanow C. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Movement Disorders*. 2003;18(6):668-672.
18. Shen Z, Kong D. Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Medicine*. 2018;97(34):e11316.
19. Clarke C, Patel S, Ives N, Rick C, Woolley R, Wheatley K et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technology Assessment*. 2016;20(63):1-96.
20. Ruiz Morales, MD, MSc. Á, Hidalgo Martínez MD, MSc. P, Silvia Páez, MD. S, Perilla, MD. A, González, MD. C. Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (sahos). *Revista Colombiana de Neumología*. 2013;25(1).

21. Terra Junho B, Kummer A, Cardoso F, Teixeira A, Rocha N. Clinical Predictors of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurology*. 2018;14(4):530-536.
22. Kurtis M, Balestrino R, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz M, Martinez-Martin P. A Review of Scales to Evaluate Sleep Disturbances in Movement Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2018;9.
23. Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163, 293–304.
24. Cervantes-Arriaga A., Rodriguez-Violante M., Villar- Velarde A., Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién*. 2009;14 (2): 116-119.
25. JOHNS M. Sleep propensity varies with behaviour and the situation in which it is measured: the concept of somnificity. *Journal of Sleep Research*. 2002;11(1):61-67.
26. Pushpanathan M, Loftus A, Gasson N, Thomas M, Timms C, Olaithe M et al. Beyond factor analysis: Multidimensionality and the Parkinson's Disease Sleep Scale-Revised. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192394.
27. Lin Y, Chen R, Lu C, Huang Y, Weng Y, Yeh T et al. Sleep disturbances in Taiwanese patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior*. 2017;7(10):e00806.
28. Salawu F, Olokoba A. Excessive Daytime Sleepiness and Unintended Sleep Episodes Associated with Parkinson's Disease. *Oman Medical Journal*. 2015;30(1):3-10.
29. Smith M, Ellgring H, Oertel W. Sleep Disturbances in Parkinson's Disease Patients and Spouses. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(2):194-199.
30. Xiang Y, Xu Q, Sun Q, Wang Z, Tian Y, Fang L et al. Clinical Features and Correlates of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
31. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in

- Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(11):953-959.
32. Chahine L, Amara A, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;35:33-50.
 33. Gjerstad M, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen J. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: Is it the drugs or the disease?. *Neurology*. 2006;67(5):853-858.
 34. Kumar S. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Medicine*. 2003;4(4):339-342.
 35. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders*. 2010;26(1):90-99.
 36. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera J, Campos Arillo V, Castro A et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2014;29(4):230-241.

ANEXOS

ANEXO I: LONDON BRAIN BANK

Paso 1: Diagnóstico de enfermedad de Parkinson

- Bradicinesia (enlentecimiento del inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y de la amplitud de acciones repetitivas)
- Y al menos uno de los siguientes síntomas:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa ni propioceptiva.

Paso 2: Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson

- Historia de golpes repetidos con progresión paso a paso de características parkinsonianas
- Historia repetida de lesiones en la cabeza
- Historia definida de encefalitis
- Crisis oclógiras
- Tratamiento neuroléptico al comienzo de los síntomas
- Más de un pariente afectado
- Remisión sostenida
- Características estrictamente unilaterales después de tres años
- Parálisis supranuclear
- Signos cerebelosos
- Presencia de síntomas autonómicos tempranos y severos
- Demencia severa y temprana con problemas de memoria, lenguaje y praxis
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicativa en TAC
- Ausencia de respuesta a grandes dosis de Levodopa (excluyendo la malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3: Apoyo prospectivo de criterios positivos de enfermedad de Parkinson. Tres o más son requeridas para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson.

- Comienzo unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente afectando mayormente al comienzo
- Respuesta excelente (70-100%) a Levodopa
- Corea severa inducida por la levodopa
- Respuesta a levodopa durante más de 5 años
- Curso clínico de más de 10 años.

ANEXO II: *Epworth sleeping scale* (ESS)

Descripción de la escala

La ESS es una escala genérica que mide el riesgo de quedarse dormido durante las actividades de la vida diaria en pacientes con EP. Esta escala evalúa la posibilidad de dormir en 8 situaciones diarias. Hay varios cortes en las puntuaciones totales en la escala que nos indican el mayor riesgo que tienen los sujetos de quedarse dormidos de manera involuntaria.

Propiedades psicométricas

La consistencia interna de la ESS es alta (Cronbach's alfa =0,88) y ha demostrado tener una confianza aceptable ($r=0,56$). La ESS muestra una adecuada convergencia y validación con la latencia del sueño medidas durante el test de somnolencia diurna (MSLT) y durante una polisomnografía (PSG).

Escala empleada en trastornos del movimiento

La ESS ha sido ampliamente empleada en población con diferentes trastornos del sueño, como la apnea del sueño, narcolepsia, la hipersomnia idiopática y los trastornos de la conducta del sueño REM (TCSR) idiopáticos. Ha sido empleada, así mismo, en

la EP y en trastornos hipocinéticos como en la atrofia multisistémica (AMS). Además, hay evidencia del empleo de la escala en trastornos hipercinéticos como la enfermedad de Huntington, la distonia y el temblor esencial.

Fuerza y limitaciones

La escala ESS tiene propiedades psicomimétricas adecuadas y ha sido empleada en numerosas ocasiones por múltiples grupos de trabajo en cohortes de trastornos del movimiento para evaluar la propensión al sueño. Está recomendada para el cribado y evalúa múltiples síntomas diurnos en pacientes con EP. Además ha demostrado sensibilidad al cambio después de intervenciones médicas. Sin embargo, la escala no incluye información del cuidador, pareja o de fuentes externas, por ello, la información proporcionada puede ser limitada, posiblemente infraestimando el riesgo, puesto que el paciente puede no darse cuenta del dormitar del mismo. El ítem de “posibilidad de dormitar en el coche” es ambiguo, ya que no especifica si es conduciendo el coche o yendo en el asiento del pasajero.

ANEXO III: *Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS)*

Descripción de la escala

La PDSS es una escala específica de la EP, autocalificada por 15 ítems que preferentemente evalúan el sueño nocturno. Cada ítem está clasificado con una escala visual analógica del 0-10, con una puntuación total en la escala que va del 0-150. Un corte por encima de 82 indica la presencia de síntomas nocturnos con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80%.

Uso en Diferentes Trastornos del Movimiento

La escala PDSS ha sido ampliamente extendida para la valoración de la EP, pero hay también bibliografía que ratifica que ha sido empleada en cohortes de pacientes con distonia, incluyendo la distonia generalizada, segmentaria y focal.

Propiedades psicométricas

La escala PDSS ha sido validada para pacientes con EP en todos los estadios. La consistencia interna y el testar y retestar la prueba varias veces hacen que la confianza del test sea alta [Cronbach's alfa = 0,77 con un coeficiente de correlación intraclase (CCI)= 0,94]. Hay una correlación significativa en 11 de los 15 ítems.

Diferentes poblaciones

La escala ha sido ampliamente empleada en pacientes con EP y diferencia entre pacientes con EP y controles, el uso de fármacos y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Fuerza y limitaciones

La escala PDSS ha demostrado buenas características psicométricas. La escala es recomendada por la MDS Task Force como una herramienta de cribado que mide la severidad de los síntomas nocturnos de la EP y que incluye la mayoría de las molestias que un paciente con EP refiere. Sin embargo, los pacientes requieren una explicación previa a realizar la escala, y esta no incluye la información del cuidador del paciente. No tiene en cuenta las dificultades respiratorias como la apnea del sueño, y molestias nocturnas como el SPI y los trastornos de la conducta del sueño REM (TCSR) están recogidos de un modo ambiguo. Finalmente, la escala tiene un ítem que recoge un síntoma diurno, pero no está recomendada para evaluar la hipersomnía diurna.