

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Trastornos del sueño y dolor en la enfermedad de Parkinson

Sleep disorders and pain in Parkinson’s Disease

Natalia Ospina-García (1)

RESUMEN

Las alteraciones del sueño y el dolor, síntomas que han venido siendo cada vez más reconocidos como síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson, pueden ser tan incapacitantes como los síntomas motores e impactan significativamente la calidad de vida de quienes los padecen. En este artículo se habla de la importancia del reconocimiento, el abordaje y el tratamiento de los trastornos del sueño más frecuentes en pacientes como Parkinson, como el trastorno conductual del sueño MOR, el insomnio y sueño fragmentado, la somnolencia diurna y el síndrome de piernas inquietas, así como el abordaje general del dolor en el paciente con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: trastornos del sueño; dolor; enfermedad de Parkinson (DeCS).

SUMMARY

Sleep disorders and pain are symptoms that have been increasingly recognized as non-motor symptoms in Parkinson’s disease, these no motor symptoms can be some of the most disabling and significantly impact the quality of life of patients that suffer it. This article discusses the importance of the recognition, approach and treatment of the most frequent sleep disorders in patients with Parkinson’s disease, such as MOR sleep behavior disorder, insomnia and fragmented sleep, daytime sleepiness and restless legs syndrome, as well as the general approach to pain in patients with this disease.

KEYWORDS: sleep disorders; pain; Parkinson’s disease (MeSH).

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño son frecuentes, incapacitantes y afectan la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson (1-4). La prevalencia de estos desórdenes puede variar entre el 60 y el 98% (1,4-6). Reconocer estas alteraciones y realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico hace parte del manejo integral de esta población (6-8).

Evaluación y diagnóstico de los trastornos del sueño

Además de una historia clínica completa, el sueño puede evaluarse mediante escalas que permiten identificar y cuantificar la severidad de los trastornos del sueño, y también mediante pruebas neurofisiológicas como el poli-

somnograma, con el cual se evalúa la estructura del sueño y se cuantifican sus alteraciones (9,10), el test de latencias múltiples y la prueba de mantenimiento de la vigilia, con la que se cuantifica la somnolencia diurna y la capacidad para estar despierto.

El grupo de trabajo para la calificación de escalas de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) hizo recomendaciones para su uso en trastornos del sueño en paciente con enfermedad de Parkinson (11), de donde se han tomado las siguientes escalas que se encuentran validadas al español y que pueden ser usadas en la población colombiana:

- La escala de sueño para la enfermedad de Parkinson PDSS (Parkinson Disease Sleep Scale) en una escala diseñada para medir problemas nocturnos, alteraciones del

(1) Neurólogo, especialista en Trastornos del Movimiento. Unidad de Neurología, Hospital Federico Lleras Acosta. Central de Especialistas de Colombia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Tolima, Ibagué-Tolima, Colombia.

sueño y somnolencia excesiva durante la última semana. Evalúa 15 preguntas mediante una escala análoga de 0 a 10, en la que 10 es el estado óptimo de sueño. Los puntajes de cada pregunta se consideran alterados cuando son menores de 5 (12). Esta escala ha sido validada al español (13) y también existe una versión revisada que amplía el espectro de trastornos y es de fácil uso por los pacientes (14).

- El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh evalúa la calidad del sueño, los hábitos y las alteraciones del sueño en el último mes. El cuestionario tiene 19 preguntas, divididas en siete ítems: calidad subjetiva del sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño y somnolencia diurna, que se puntúan de 0 a 3, siendo 3 el puntaje de mayor severidad con un puntaje máximo de 21. Esta escala cuenta con la versión validada en Colombia (15).
- Otras escalas recomendadas son la escala de Epworth y la escala SCOPA de sueño (11,12).

Trastornos del sueño asociados a la enfermedad de Parkinson

Existen varios trastornos del sueño asociados a EP bien reconocidos(16):

- Trastorno de la conducta del sueño MOR / pesadillas
- Insomnio / sueño fragmentado
- Somnolencia diurna
- Síndrome de piernas inquietas

Trastorno del sueño MOR (movimientos oculares rápidos)

El trastorno de la conducta del sueño MOR (TC-MOR) es una parasomnia caracterizada por actuación de los sueños y conductas motoras complejas durante el sueño MOR, con pérdida de la atonía muscular fisiológica durante el estudio de polisomnograma (17). Afecta a entre el 25% y el 40% los pacientes con enfermedad de Parkinson (18).

Diferentes estudios han mostrado que este trastorno hace parte de los síntomas pMORoteros de la enfermedad de Parkinson y otras sinucleinopatías. Hasta un 90% de los pacientes con TC-MOR desarrollan enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica (19,20). La sociedad de trastornos del movimiento incluyó este trastorno como parte de los criterios prodrómicos de la enfermedad y en el futuro puede ser útil en el diseño de estudios de terapias modificadoras de la enfermedad (21,22).

El diagnóstico de TC-MOR se basa en una historia de conductas motoras complejas durante el sueño, actuación de los sueños y pérdida de la atonía durante el sueño MOR en

polisomnograma, sin que esto sea mejor explicado por otros trastornos del sueño. Es importante obtener información de los compañeros de cama, así como realizar la medición objetiva mediante escalas y estudios de sueño.

Los estudios han postulado alteraciones de los núcleos sublaterodorsal en el puente y magnoelular en la médula espinal que envían proyecciones inhibitorias a las neuronas motoras en la médula durante el sueño MOR. Los depósitos de alfa sinucleína en estas estructuras y la disfunción de estas parecen implicados en la fisiopatología (23). También se han encontrado alteraciones en el núcleo pedúnculo pontino (24) que tienen relación con un subtipo motor acinético-rigido, alteraciones de la marcha, caídas, congelamientos y deterioro cognitivo (24,25).

Tratamiento

Las medidas no farmacológicas incluyen considerar la seguridad, evitar objetos con los que el paciente pueda golpearse o hacerse daño a sí mismo o terceros, si es necesario mover el colchón al piso, utilizar colchones adicionales o protección alrededor de la cama, para evitar golpearse en las caídas. En ocasiones, también puede ser necesario que el compañero de cama duerma en cama o habitaciones separadas (23). Es recomendable además tratar la apnea del sueño, debido a que puede mejorar la frecuencia y severidad del TC-MOR. Deben evitarse medicamentos que puedan exacerbar el TC-MOR como inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, inhibidores de la colinesterasa, tramadol, cafeína y beta-bloqueadores.

El manejo farmacológico recomendado en el TC-MOR es la melatonina y el clonazepam (26). Ambos son efectivos en prevenir lesiones, sin embargo, la melatonina puede tener menos efectos secundarios y está indicada en caso de apnea obstructiva del sueño o deterioro cognitivo (27). La dosis recomendada es de 3 a 12 mg antes de acostarse. Los efectos adversos pueden ser sedación matutina, cefalea o somnolencia diurna.

El clonazepam también puede mejorar los síntomas y ayudar a prevenir lesiones, la dosis recomendada es de 0,25 a 1 mg por la noche. Los efectos adversos asociados son empeorar las apneas y exacerbar el deterioro cognitivo, y también disfunción sexual, sedación y somnolencia diurna (28).

Insomnio y sueño fragmentado

El insomnio y el sueño fragmentado constituyen el trastorno del sueño más frecuente en la EP, el 80% de los pacientes notifican insomnio de mantenimiento y desper-

tares tempranos (5,10). La etiología se considera multifactorial, el parkinsonismo y las dificultades en los cambios de posición, las discinecias nocturnas, la rigidez matutina, la distonía matutina, además de síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad, síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, nocturia y algunos medicamentos como la selegilina e incluso la levodopa, sumados a la degeneración de estructuras que regulan el ciclo sueño-vigilia, pueden ser muchas de las causas (9,29,30).

Tratamiento

El manejo del insomnio incluye evaluar el estado del parkinsonismo, manejar la fluctuaciones motoras, las discinecias y también los síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad y depresión (26,31).

Las intervenciones no farmacológicas incluyen las medidas de higiene del sueño, como establecer un horario regular para ir a la cama, evitar permanecer en esta mientras se encuentre despierto, evitar siestas durante el día, exposición a la luz y promover el ejercicio durante el día (26,32). La terapia cognitivo-conductual pudiera ser una potencial estrategia para reducir el insomnio (33).

Respecto a las medidas farmacológicas, el primer paso es ajustar los medicamentos dopaminérgicos, incluir formulaciones de liberación prolongada y manejar las complicaciones motoras de la enfermedad. Estudios de agonistas dopaminérgicos como el CLEOPATRA-PD, en el que se evaluó pramipexol y rotigotina, muestran mejoría significativa en puntajes medidos con la escala PDSS (34). En el estudio RECOVER se observó que la rotigonina produjo una mejoría significativa de los trastornos del sueño y la rigidez matutina valorada mediante PDSS-2 (35). Estos beneficios pueden tener relación con mejoría de los síntomas motores durante el sueño, así como reducir trastornos asociados como piernas inquietas. Otra medida puede ser evaluar la posibilidad de estimulación del núcleo subtalámico, con el fin de mejorar la movilidad nocturna y la calidad del sueño.

La depresión y la ansiedad son comorbilidades importantes en la EP, tratarlas debe ser siempre una prioridad para mejorar el problema del sueño. El mecanismo sedativo de algunos de estos agentes, como la nortripilina, la amitriptilina, la mirtazapina y el trazodone, son limitados en estudios de sueño y EP. El tratamiento de la psicosis y las alucinaciones nocturnas también es importante. Algunos de estos agentes tienen efectos sedativos, como la quetiapina y la clozapina, pero la indicación debe ser solo en presencia de psicosis, no como medicamentos inductores del sueño (26,31).

Las estrategias farmacológicas posiblemente útiles en el insomnio y el sueño fragmentado en pacientes con EP son la eszopiclona y la melatonina (36). La eszopiclona, un

hipnótico no benzodiacepínico, puede mejorar la calidad y el mantenimiento del sueño, en comparación con placebo. A diferencia de las benzodiacepinas, causa menor sedación matutina y efectos cognitivos (29). Por otro lado, la melatonina puede tener efectos sobre la calidad del sueño, aunque no se conoce si el efecto es sostenido sobre el tiempo (37).

Hipersomnia diurna

Las somnolencia excesiva durante el día y los episodios de ataques súbitos e irresistibles de sueño son frecuentes en la EP. La primera ha sido reportado hasta en un 76% de los pacientes con EP y es causa de alteraciones en la vida social y de riesgo de accidentes de tránsito (38). Las causas más frecuentes son la degeneración dopaminérgica, sin embargo, la apnea del sueño, el insomnio, la depresión y el uso de medicamentos sedativos como agonistas dopaminérgicos, hipnóticos, antidepresivos y neurolépticos son factores que contribuyen significativamente a la incidencia de este problema (39).

Tratamiento

El manejo incluye ajuste de medicamentos, evitar los que tienen efecto sedativo, tratar la apnea del sueño y medidas de higiene del sueño. En el caso de los episodios de sueño súbitos, se debe considerar el retiro de los agonistas dopaminérgicos, ya que puede ser un efecto secundario de estos. Las estrategias farmacológicas incluyen medicamentos estimulantes como modafinil o armodafinil, y también las anfetaminas (26,31,38).

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas en una condición sensoriomotora que se caracteriza por urgencia de mover las piernas, usualmente acompañada de sensación de incomodidad, que inicia o empeora durante los periodos de reposo al estar sentado o acostado (40). Típicamente inicia en la noche y puede ser aliviado por el movimiento o la marcha. Este trastorno está vinculado a alteraciones en la transmisión dopaminérgica, pero no es frecuente la coexistencia con enfermedad de Parkinson. La primera línea de manejo es pregabalina, gabapentín y agonistas dopaminérgicos (40).

DOLOR Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

El dolor en un problema crecientemente reconocido como síntoma no motor importante en la enfermedad de Parkinson. Puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad, diferentes estudios estiman una prevalencia entre 27% y 80% (41-43). Además, se asocia a comorbilidades presentes en los adultos mayores como artrosis, molestias

osteomusculares o deformidades esqueléticas. A pesar de esto, es subestimado y más de la mitad de los pacientes no reciben tratamiento específico para el dolor (8,43,44).

Estudios neurofisiológicos han mostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden padecer diferentes clases de dolor, incluyendo musculoesquelético, neuropático periférico o central, y se han demostrado anormalidades en el procesamiento nociceptivo a nivel medular y cortical, así como una posible disminución en el umbral con el que se percibe el dolor y su intensidad (45).

Evaluación y diagnóstico del dolor en enfermedad de Parkinson

La evaluación incluye considerar, mediante una adecuada historia clínica, qué tipo de dolor padece el paciente, evaluaciones por otras especialidades como fisioterapia u ortopedia, y algunas veces estudios adicionales como electrodiagnóstico, por ejemplo. Para intentar cuantificar y clasificar mejor el dolor, en el 2015 la Sociedad de Trastornos del Movimiento publicó la escala KPPS (King's PD Pain Scale), que permite valorar y clasificar el dolor de acuerdo con los siguientes subtipos: musculoesquelético, crónico, relacionado con las fluctuaciones, nocturno, orofacial, asociado a edema o radicular (46). Clasificar el dolor adecuadamente permite establecer una mejor estrategia para el tratamiento de estos pacientes. Un estudio que utilizó esta escala determinó que el 86,6% de los pacientes reporta algún tipo de dolor. Los factores asociados a un puntaje más alto en la escala fueron el sexo femenino ($P < 0,001$), tratamiento con levodopa ($P < 0,001$), afecto depresivo ($P < 0,001$), deterioro de fin de dosis ($P = 0,003$) y discinesias ($P = 0,005$) (47).

Tratamiento

Si el dolor está asociado a fluctuaciones motoras y discinesias, se debe optimizar la terapia dopaminérgica.

En el estudio RECOVER y un análisis post hoc de este se evidenció mejoría en la percepción del dolor en la dimensión afectiva de los pacientes, comparados con los que no recibían la terapia con rotigotina (35,48).

Otros estudios han encontrado un efecto positivo sobre el dolor con la safinamida (49). La estimulación cerebral profunda (DBS) también podría tener un efecto benéfico. Un estudio mostró que la prevalencia del dolor cambió de 70% a 21% después de cirugía ($p = 0,001$). Además, mejoró la intensidad del dolor y la calidad de vida. El dolor que mejor respondió a DBS fue el de origen distónico o musculoesquelético, en tanto que el dolor neuropático o central no se vio influenciado por la cirugía (50).

Para el manejo de dolor crónico severo una opción posiblemente útil en los pacientes con EP es la oxycodona/naloxona (51); no obstante, falta de evidencia acerca de la eficacia y la seguridad. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, fatiga, deterioro cognitivo, náuseas, vómito y constipación (36).

CONCLUSIÓN

La EP es una enfermedad neurodegenerativa compleja y multisistémica, puede afectar diferentes regiones en el sistema nervioso central y periférico y ser causa de múltiples síntomas, como el dolor y los trastornos del sueño, que frecuentemente no son reconocidos y pueden impactar significativamente en la calidad de vida y en el bienestar de quienes los padecen. La exploración y el tratamiento de estos síntomas deben ser parte de la evaluación y el manejo integral del paciente con EP.

Conflicto de interés

No hay conflicto de interés que declarar.

REFERENCIAS

1. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The Priamo study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11):1641-9.
2. Pandey S, Bajaj BK, Wadhwa A, Anand KS. Impact of sleep quality on the quality of life of patients with Parkinson's disease: A questionnaire based study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;148:29-34.
3. Suzuki K, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Characteristics of sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. A Study using Parkinson's disease sleep scale. *Mov Disord.* 2007;22(9):1245-51.
4. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(6):895-9.
5. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview. *Mov Disord.* 2007. Supl. 17:S367-73.
6. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007;22(11):1623-9.
7. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):464-74.

8. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-45.
9. Peeraully T, Yong M, Chokroverty S. Sleep and Parkinson's disease : A review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord.* 2012;27(14):1729-37.
10. Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease : A review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord.* 2012;27(14):1729-37.
11. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease : critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25(16):2704-16.
12. Martínez-Martin P, Visser M, Rodríguez-Blázquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, Hilten JJ Van. SCOPA-Sleep and PDSS : two scales for assessment of sleep Disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(12):1681-8.
13. Martí P, Salvador C, Gonza S. Parkinson's disease sleep scale: validation study of a Spanish version. *Mov Disord.* 2004;19(10):1226-32.
14. Metta V, Sixel-do F, Martínez-Martin P, Chaudhuri KR. Parkinson's disease sleep scale - validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26(4):644-52.
15. Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach JH. Validación colombiana del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Rev Neurología.* 2005;40:150-5.
16. Iranzo A, Silber MH. Stop, look, and listen: sleep in movement disorders. *Mov Disord.* 2017;32(5):633-5.
17. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94.
18. Arnulf I. Review MOR sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology semiology of TC-MOR in PD (behavior and clinical aspects). *Mov Disord.* 2012;27(6):677-89.
19. Postuma RB, Gagnon J, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic MOR sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2225-32.
20. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic MOR sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72(15):1296-300.
21. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR. CME MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease key definition features of prodromal PD. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-9.
22. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U, Lerche S, Brockmann K, Roeben B, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord.* 2017;32(7):1025-34.
23. Louis EKS. Review MOR sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2017;32(5):17-23.
24. Gallea C, Ewencyk C, Degos B, Welter M. Pedunculopontine network dysfunction in Parkinson's disease with postural control and sleep disorders. *Mov Disord.* 2017;32(5):693-704.
25. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: A prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):863-73.
26. Amara AW, Chahine LM, Videnovic A. Treatment of sleep dysfunction in Parkinson's disease dopaminergic medications. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(7):26. doi: 10.1007/s11940-017-0461-6.
27. Mcgrane IR, Leung JG, St EK, Boeve BF. Melatonin therapy for MOR sleep behavior disorder : a critical review of evidence. *Sleep Med.* 2015;16(1):19-26.
28. Li SX, Lam SP, Zhang J, Yu MW, Chan JW, Liu Y, et al. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2016;21:114-20.
29. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Comella CL, Cantor C, Hyer L. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: A controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord.* 2010;25(11):1708-14.
30. Fifel K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. The circadian system : general concepts circadian abnormalities in pd patients. *Mov Disord.* 2017;32(5):682-92.
31. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2017;32(5):659-68.
32. Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin-Golomb A. The therapeutic potential of exercise to improve mood, cognition, and sleep in Parkinson's disease potential of exercise interventions for mood treatment of mood symptoms in PD. *Mov Disord.* 2016;31(1):23-38.
33. Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, Postuma RB. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(7):670-5.
34. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease : a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20.
35. Trenkwalder C1, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, t al. Rotigotine Effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011;26(1):90-9.
36. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease - An evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
37. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2007;254(4):459-64.
38. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov Disord.* 2003;18(6):668-72.
39. Go JC, Zarranz JJ, Lezcano E. Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(7):983-8.
40. Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: specific considerations issues in the diagnosis of RLS. *Mov Disord.* 2017;32(5):669-81.
41. Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS Tool. *Mov Disord.* 2012;27(4):480-4.
42. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(Supl. 1):S98-103.

43. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, Berardelli A, Chaudhuri KR, Defazio G, Ferreira J, Martinez-Martin P, Trenkwalder C, Rascol O. Pain in Parkinson's disease : facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018;25(7):917-e69.
44. Parkinson D. Complejo sintomático no motor de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol Neurocir Psiquiat*. 2017;45(2):51-60.
45. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease - many syndromes. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94.
46. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord*. 2015;30(12):1623-31.
47. Rodríguez-Violante M, Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Martin P, Rizos A, Chaudhuri KR. Clinical determinants of Parkinson's disease-associated pain using the King's Parkinson's disease pain scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):545-51.
48. Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, Surmann E, Boroojerdi B, Moran K, Ghys L, Trenkwalder C. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease : a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol*. 2014;14(1):1-8.
49. Cattaneo C, Barone P, Bonizzoni E, Sardina M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: A post-hoc analysis. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(1):95-101.
50. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83(16):1403-9.
51. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone - naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1161-70.