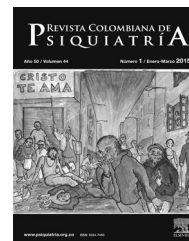




ELSEVIER

REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Reporte de caso

Trazodona en el trastorno del comportamiento del sueño MOR



Heydy Luz Chica-Urzola

Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Instituto Colombiano del Sistema Nervioso, Clínica Montserrat, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de febrero de 2015

Aceptado el 14 de abril de 2015

On-line el 23 de mayo de 2015

Palabras clave:

Trazodona

Trastorno comportamental del sueño MOR

Tratamiento Trastornos del sueño

R E S U M E N

A un varón adulto mayor, con un cuadro clínico documentado de trastorno comportamental del sueño MOR, inicialmente se le ofreció tratamiento farmacológico con clonazepam, recomendado por la literatura, pero se obtuvo mala adherencia por intolerancia a los efectos secundarios y la persistencia sintomática. Por ese motivo, se propuso el tratamiento con trazodona y se logró control sintomático completo, sin efectos adversos reportados por el paciente. Es claro que la trazodona no tiene indicación conocida para este tipo de trastornos, pero se consideró en este caso por su perfil farmacológico y se obtuvo un resultado clínico satisfactorio. Se plantea la necesidad de realizar mayores estudios que permitan documentar de manera suficiente la acción, la eficacia y la utilidad de esta molécula en casos como el ilustrado.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Trazodone in REM sleep behavior disorder

A B S T R A C T

This case concerns an elderly man with a REM sleep behavior disorder, who was initially offered a pharmacological treatment with clonazepam, recommended by other articles, but with poor adherence due to its adverse reactions and persistence of symptoms. He was then offered a treatment with Trazodone was offered, achieving a complete remission of symptoms, with no reported side effects. It is clear that Trazodone has no known indication for this type of disorder; nevertheless, it was considered in this case because of its pharmacological profile, obtaining satisfactory results. Further research is needed in order to document thoroughly the mechanisms of action, efficacy and utility of this molecule in cases such as the one presented.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Trazodone

REM sleep behavior disorder

Treatment

Sleep disorders

Introducción

Los trastornos de sueño tradicionalmente han sido tratados por varias especialidades médicas dada su variedad, y en muchas oportunidades es la psiquiatría la encargada de tratarlos. Sin embargo, no es infrecuente que el facultativo no conozca suficientemente la existencia de algunas de las enfermedades que se presentan con ocasión del dormir. El caso que se presenta corresponde a un paciente con un trastorno comportamental del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (TCSM) diagnosticado por medio de polisomnografía. El abordaje inicial fue el recomendado en la literatura científica, pero en este caso sin los resultados esperados, lo que reduce las alternativas terapéuticas. Ante la necesidad de modificar el tratamiento farmacológico, algunos estudios ilustran otros abordajes, pero con resultados variables e incluso contradictorios. En este caso se consideró el perfil del paciente, se recomendó una opción terapéutica alternativa, y se obtuvieron resultados satisfactorios con una medicación que habitualmente no está indicada para ello, por lo que se decidió publicar el siguiente caso.

Caso clínico

Varón de 65 años, casado, padre de dos hijos adultos, con bachillerato incompleto, quien se desempeña en labores del campo, consultó por considerar que tenía «problemas de sueño» de al menos 2 años de evolución. Describía que se acostaba a las 21.00, y después de la medianoche empezaban «pesadillas» en las que se tornaba violento, se había producido heridas y había tenido accidentes, por lo cual ya no compartía lecho con su esposa. Negaba otros síntomas neurológicos o psiquiátricos. Tiene antecedentes médicos-patológicos de cirugía por *pterygium* bilateral, traumatismos leves en razón de su trabajo; una hermana con enfermedad de Alzheimer y un hermano con diabetes mellitus, fue fumador durante la juventud y negaba consumo de alcohol u otras sustancias psicoactivas. Desconocía antecedentes familiares de dificultades de sueño. Vivía con la esposa y uno de sus hijos. Relataba que en su ciudad de origen ya consultó por los síntomas descritos y que se le practicó un polisomnograma (PSG), que informó de «un trastorno comportamental del sueño REM»; no allegó este examen ni su informe en la primera consulta. Dijo que le fue formulado clonazepam, sin lograr mejoría sintomática y con pobre tolerancia a los efectos adversos (somnia diurna), por lo que recibió la medicación de manera irregular. Al examen físico se encontró clínicamente dentro de los límites de la normalidad. Al examen del estado mental, no se encontraron alteraciones salvo lo descrito en el hábito de sueño. Con la información de que disponible en el momento, se hizo diagnóstico provisional de un TCSM, se solicitó que a su próxima consulta allegase el PSG practicado, se dieron indicaciones sobre rutina de sueño y seguridad en el ambiente al dormir y se inició trazodona 50 mg/noche. El paciente volvió a control 1 mes después de la consulta inicial; relató no haber vuelto a tener «esas pesadillas» ni «actuar los sueños», y la esposa consideró en ese momento que el paciente había mejorado de

manera importante. En control a los 3 meses se mantenía la mejoría.

Revisión del tema

Hoy se conoce que las personas tienen tres estados vitales: un estado de vigilia y dos estados de sueño: el sueño MOR (*rapid eye movements* [REM]) y el sueño no MOR (NMOR). El primero es un estado en el cual los movimientos oculares son rápidos y episódicos (sueño paradójico), hay atonía muscular de prácticamente todos los músculos estriados, excepto los que garantizan la respiración y los movimientos oculares, y además hay desincronización en el electroencefalograma (EEG). Por su parte, el sueño NMOR tiene una fisiología completamente diferente, es un estado en el cual no hay movimientos oculares rápidos y se divide en etapas N1, N2 y N3¹⁻³.

Según la segunda edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD)⁴, entre los parasomnias se encuentra el TCSM, fantasmagorías u onirismos, descrito en 1986⁵, que se caracteriza por la pérdida intermitente de la atonía muscular típica de este estado de sueño y aparición de actividad motora generalmente relacionada con el contenido de la actividad onírica^{1,3,6}, pero su fisiopatología no es clara⁷, aunque se postula la disfunción de las estructuras del tronco cerebral que regulan el sueño MOR, especialmente en el núcleo subcerúleo⁸.

Diagnóstico

Por la distribución de las fases de sueño, estas alteraciones del comportamiento suelen presentarse con mayor frecuencia al final del sueño o de la noche. Las personas que padecen este trastorno generalmente aquejan sueño interrumpido con la sensación egodistónica de haber tenido sueños vívidos, y en la heteroanamnesis es llamativa la referencia a la actividad violenta dirigida a sí mismos o a otros, que puede llevarlos a causarse daño o causarlo a otras personas⁶.

Al examen físico general no hay hallazgos clínicos específicos, pero pueden tener alteraciones subclínicas visuoespaciales, disautonómicas, hiposmia y una reducción dopaminérgica nigroestriatal presináptica cuando se relaciona con enfermedades neurodegenerativas⁹.

Este trastorno es más frecuente en varones adultos mayores¹⁰, aunque puede presentarse en mujeres¹¹ y a cualquier edad. En el 50% de los casos, se encuentra relacionado con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy o la atrofia sistémica múltiple, en todos ellos con un pronóstico ominoso^{9,12-14}. Además, puede concurrir con otros trastornos del sueño como la narcolepsia, relacionada con el uso de medicamentos, y en menor proporción puede ser idiopático^{6,12,13}.

El TCSM raras veces se relaciona con trastornos psiquiátricos, pero en 2005 una serie de casos documentó esta asociación especialmente con depresión y el uso de anti-depresivos, y se estableció que por lo menos el 10% de los pacientes en centros de sueño con TCSM tenían síntomas psiquiátricos¹⁵.

En los casos relacionados con el uso de medicación como factor precipitante, se ha encontrado el uso de fármacos como

venlafaxina, inhibidores de la recaptación de serotonina, mirazapina y otros agentes antidepresivos, con excepción del bupropión, lo que se explica por el incremento del tono muscular durante el sueño con este grupo de medicamentos, lo que podría precipitar la aparición del TCSM¹⁶.

En población general se estima una prevalencia del 0,5%¹³. El diagnóstico clínico se basa en la historia completa y detallada, la heteroanamnesis —es decir, la entrevista con familiares y compañero/a de cama—, historias clínicas previas y los exámenes paraclínicos según criterio médico, que pueden incluir neuroimágenes, dada la comorbilidad con enfermedad neurodegenerativa o lesiones isquémicas de tronco cerebral, pero la confirmación solo se hace con una polisomnografía completa^{1,6,17-19}. Es decir, que el TCSR exige criterios clínicos, polisomnográficos y videográficos para su estudio y diagnóstico.

Por otro lado, existe literatura que permite hacer aproximaciones fisiopatológicas que involucran receptores glutamatergicos, en los casos considerados idiopáticos, y alteraciones olivopontocerebelosas, que varían según la posibilidad de asociación con enfermedad neurodegenerativa²⁰.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para el abordaje de este tipo de trastornos incluye estudio para confirmar o descartar una enfermedad primaria que se deba tratar y, de no encontrarla, es recomendable realizar control neuropsiquiátrico periódico, dada la frecuencia de comorbilidades.

La psicoeducación del paciente y su compañero/a de cama es fundamental, y debe incluir las recomendaciones de seguridad en el ambiente de dormir, como no tener cerca objetos con los que pueda ponerse en riesgo o causar daño.

La recomendación brindada por la literatura científica apoya en primera línea la farmacoterapia con clonazepam, en espera de la disminución excitabilidad y la supresión parcial del sueño MOR, y se ha observado efectividad en más del 89% de este tipo de pacientes¹². Sin embargo, requiere precaución en personas con demencia o síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS)²¹.

Con evidencia menos fuerte (nivel B), se ha propuesto la melatonina como tratamiento farmacológico, con la ventaja de los pocos efectos adversos encontrados y, en revisión de la literatura relacionada con el TCSM publicada en inglés en MEDLINE desde 1977 a 2007, se ha propuesto como una segura estrategia de tratamiento, alternativo o en conjunto, con clonazepam^{19,22}.

Se presentan buenos resultados con zopiclona en pacientes que no toleran los efectos adversos del clonazepam, especialmente ancianos, con el beneficio de tolerarse mejor²³.

También con evidencia nivel B, se han propuesto pramipexol y L-dopa; sin embargo, los estudios que los han incluido no han sido consistentes y, en contraposición, los hallazgos son contradictorios²¹. Otros estudios presentan beneficios con sustancias como el oxibato de sodio²⁴.

Con evidencia más frágil (nivel C), se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero se ha restringido a pacientes con sinucleidopatías^{21,25}.

Además, se reportan casos de mejoría sintomática en TCSM en la variedad idiopática con los inhibidores selectivos de los

receptores de serotonina (ISRS)²⁶, sin embargo, existe literatura que sugiere que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y antagonistas adrenérgicos se han comportado como inductores o agravantes de los síntomas y se recomienda evitar su uso²⁷.

Por último, en casos de no conseguir la respuesta esperada o intolerancia del paciente a los efectos de la medicación inicialmente seleccionada, el uso de imipramina o carbamazepina puede ser de utilidad^{1,28}.

Estudios recientes se han enfocado en documentar elementos que permitan aproximaciones mayores a la fisiopatología, con miras a realizar investigación sobre la farmacoterapia de mayor efectividad²⁹, especialmente en los casos de comorbilidad neurológica³⁰, pero hasta el momento no se han presentado otras opciones terapéuticas útiles en el tratamiento de este tipo de trastornos.

Trazodona

La trazodona, medicamento que inicialmente fue clasificado como antidepresivo atípico tanto por su estructura química como por el perfil farmacológico, junto con el bupropión y la nefazodona³¹, tiene indicación actual a dosis bajas en fibromialgia y algunos trastornos del sueño como el insomnio³².

Además, médicos no psiquiatras la han utilizado empíricamente como un relajante muscular o como potenciador de este y para controlar movimientos anormales, sin que exista literatura suficiente que apoye esta indicación³³.

Aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido, se comporta como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/C} y α_1 y α_2 -adrenérgicos y se hipotetiza que este último puede ser la base del efecto hipnótico y relajante. Por otro lado, su efecto en la arquitectura del sueño se resume en el aumento del tiempo total de sueño, sin que se afecte cuantitativamente el sueño profundo N3³⁴, por lo que sigue siendo aún un medicamento recomendado para el insomnio según la literatura especializada³⁵.

Discusión

Las alteraciones del sueño son múltiples y prácticamente no hay enfermedad que no le afecte, bien de manera importante, bien de manera tangencial. Con frecuencia, la mayor alteración que se presenta en el sueño es el insomnio. Sin embargo, muchos médicos conocen poco sobre otros trastornos relacionados con el dormir como, por ejemplo, del que trata este artículo.

El TCSM es un trastorno poco frecuente, que se presenta principalmente en hombres adultos mayores y, en general asociado a enfermedad neurológica o relacionado con el uso de algunos medicamentos. Raras veces se presenta la variedad idiopática.

Se caracteriza por la persistencia del tono y la actividad de la musculatura estriada durante el sueño MOR, sin mayores alteraciones en otras fases de sueño. Es por ello que el tratamiento farmacológico recomendado con benzodiazepinas busca la supresión del sueño MOR, además de la relajación muscular.

En esta oportunidad se ilustra la condición de un paciente adulto mayor, sin comorbilidad documentada, que padecía de TCSM, adecuadamente diagnosticado por medio de la clínica y la PSG completa. En primera instancia se optó por ofrecer la medicación que, según la literatura, está indicada, pero el paciente no la toleró, por lo que su adherencia al tratamiento fue deficiente. Sin conseguir efectos terapéuticos con clonazepam, la formulación de otros medicamentos coadyuvantes en la comorbilidades presentaba limitaciones. Algunas otras opciones terapéuticas representaban un riesgo de sedación y somnolencia diurna, lo que resultaba inadecuado para este paciente, quien no la había tolerado previamente y, por su actividad laboral, requería niveles de alerta importantes desde el alba.

Apareció entonces como opción terapéutica la trazodona a dosis bajas, por su efecto relajante, con escasa aparición de somnolencia diurna excesiva y, a diferencia de otros anti-depresivos, sin el efecto de activación ni aumento del tono muscular. En este caso, con resultados satisfactorios.

Se presenta entonces la trazodona como una alternativa que estudiar para el tratamiento del TCSM, con el fin de documentar su mecanismo de acción, su efecto y sus posibles indicaciones, con beneficios adicionales como su costo y fácil adquisición.

Conclusiones

La trazodona, medicamento con efecto antidepresivo, en dosis bajas es útil en algunos trastornos del sueño como el insomnio, pero por su perfil farmacológico diferente del de otros antidepresivos, puede resultar útil en el tratamiento de otras afecciones como el TCSM. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios que puedan documentarlo.

Por ahora, se presenta a partir del caso informado como una alternativa que considerar en la práctica médica frente al tratamiento de estos pacientes, que no son muy frecuentes y, por ello, poco conocidos en su presentación clínica y su tratamiento.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos

A José Francisco Cepeda Torres, médico psiquiatra de infanto-juvenil, por su apoyo en la realización del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Osuna E, Rubiano A. Principios de la Medicina del Sueño. Bogotá; 1994.
- Daan S, Beersma DG, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.* 1984;246 2 Pt 2:R161-83.
- Schiemann J, Salgado I. Capítulo 3: Trastornos del sueño. En: Rueda M, Uribe M, editores. Guía neurológica. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 1999.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. En: Diagnostic and coding manual. 2.ª ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Schenk CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9:293-308.
- Dávila M. Los parasomnias. En: Enfoque del paciente con trastornos del sueño. Bogotá: Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES).
- Gaillard J. Le sommeil normal et les éléments de physiologie. En: Le sommeil: ses mécanismes et ses troubles. Paris: Doin; 1990. p. 31-92.
- Chica-Urzola HL, Escobar-Córdona F, Echeverry-Chabur J. Evaluación clínica del hipoersomnio. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2004;33:45-63.
- Trazo A. El trastorno de conducta durante el sueño REM. *Vigilia-Sueño.* 2006;18.
- Ancoli-Israel S, Avalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:95-103.
- Sellés Galiana MF, García Navarro MM. Trastorno de conducta durante el sueño REM. *Vigilia-Sueño.* 2007;19.
- Matwiyoff G, Lee-Chiong T. Parasomnias: an overview. *Indian J Med Res.* 1020; 131:333-7.
- Zoetmulder M, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behaviour disorder-diagnosis, causes and treatment. *Ugeskr Laeger.* 2009;171:1849-53.
- Mahowald MW, Schenck CH, Bornemann MA. Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:167-72.
- Ebrahim IO, Peacock KW. REM sleep behavior disorder-psychiatric presentations: a case series from the United Kingdom. *J Clin Sleep Med.* 2005;1:43-7.
- García-Bouza R, Danis RG, García Núñez C, et al. Trastorno de la conducta en el sueño REM. Hospital Universitario de Elche, Alicante. 11 Congreso Interpsiquis 2010.
- Chokroverty S. Overview of sleep and sleep disorders. *Indian J Med Res.* 2010;131:126-40.
- Chica-Urzola HL. Abordaje de los trastornos del sueño. *Psimonart 2.* 2009;2:83-92.
- Paparrigopoulos TJ. REM sleep behavior disorder: clinical profiles and pathophysiology. *Int Rev Psychiatry.* 2005;17:293-300.
- Manquillo A, Martínez JM, Paradinas F, Sáez J, Quintana P, Revilla C, et al. Trastorno de conducta durante el sueño MOR. Dos casos clínicos. *Rev Neurol.* 1999;28:1170-4.
- American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD).

- Standards of Practice Committee. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:85-95.
22. Gugger JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1833-41.
 23. Anderson KN, Shneerson MA. Drug treatment of REM Sleep Behavior Disorder: the use of drug therapies other than Clonazepam. *Clin Sleep Med*. 2009;5:235-9.
 24. Shneerson JM. Successful treatment of REM sleep behavior with sodium oxybate. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32:158-9.
 25. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core feature the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:15-54.
 26. Takahashi T, Mitsuya H, Murata T, Murayama J, Wada Y. Opposite effects of SSRIs and tandospitine in the treatment of REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2008;9:317-9.
 27. Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;67:742-7.
 28. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ*. 2007;176:1449-54.
 29. Vo Q, Gilmour TP, Venkiteswaran K, Fang J, Subramanian T. Polysomnographic features of sleep disturbances and REM Sleep Behavior Disorder in the unilateral 6-OHDA lesioned hemiparkinsonian Rat. *Parkinsons Dis*. 2014 (2014):852965. doi:10.1155/2014/852965.
 30. Dos Santos AB, Barreto GE, Kohlmeier KA. Treatment of sleeping disorders should be considered in clinical management of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:273, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00273>.
 31. Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
 32. Sánchez R, Rodríguez-Losada J. *Fundamentos de Psiquiatría Clínica*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1999.
 33. Morillas-Arques P, Rodríguez-López CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:2004.
 34. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26:1033-49.
 35. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep*. 2014;37:343-9.