

Trastornos de Sueño en Residentes de Atahualpa.

Sleep Disorders In Atahualpa Residents.

Oscar H. Del Brutto¹, Robertino M. Mera², Mauricio Zambrano³, Pablo Castillo⁴

Resumen

Es probable que los problemas de salud relacionados con los trastornos del sueño se encuentren en aumento en las zonas rurales de América Latina, en parte relacionados con los cambios en el estilo de vida, el trabajo con turnos nocturnos y otros factores. Sin embargo, poco se sabe sobre la prevalencia de estas condiciones en lugares rurales remotos. En el Proyecto Atahualpa, hemos investigado los trastornos del sueño utilizando instrumentos de campo estandarizados asociados con tecnología sofisticada como la polisomnografía. Una mala calidad del sueño se ha asociado con fragilidad y con la presencia de marcadores de neuroimagen de enfermedad de vasos cerebrales y atrofia cortical global. Por el contrario, la ingesta dietética de pescado oleoso se asoció con una mejor calidad del sueño. También se ha investigado la prevalencia y algunos correlatos del síndrome de las piernas inquietas (enfermedad de Willis-Ekbom) y se encontró una prevalencia relativamente superior a la descrita en la mayoría de las regiones tropicales, así como la asociación de esta afección con el estrés psicológico. Finalmente, un informe preliminar muestra una elevada prevalencia de apnea obstructiva moderada a severa en los residentes de Atahualpa de ≥ 60 años (27%) y su correlación con daño subcortical difuso de origen vascular. Se necesitan más estudios para comprender mejor las consecuencias de los síntomas relacionados con el sueño en dichas poblaciones.

Palabras Clave: Atahualpa, estudio poblacional, epidemiología, calidad de sueño, somnolencia diurna, apnea de sueño, enfermedad de Willis-Ekbom, Ecuador.

Abstract

Health problems related to sleep disorders are likely on the rise in rural areas of Latin America, partly related to changes in life style, shift work, and other factors. However, little is known on the burden of these conditions in remote rural settings. In the Atahualpa Project, we have investigated sleep disorders using standardized field instruments associated with sophisticated technology such as polysomnography. A poor sleep quality has been associated with frailty and with the presence of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease and global cortical atrophy. On the contrary, dietary intake of oily fish was associated with a better sleep quality. We have also investigated the prevalence and some correlates of the restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease), and found a prevalence relatively higher than that described in most other tropical regions, as well as the association of this condition with psychological stress. Finally, a preliminary report shows a high prevalence of moderate-to-severe obstructive sleep apnea in Atahualpa residents aged ≥ 60 years (27%) and its correlation with diffuse subcortical damage of vascular origin. Further studies are needed to better understand consequences of sleep-related symptoms in underserved populations.

Keywords: Atahualpa, population-based study, epidemiology, sleep quality, daytime somnolence, sleep apnea, Willis-Ekbom disease, Ecuador.

Soporte Económico

Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 2, 2017

¹Facultad de Medicina, Universidad Espíritu Santo – Ecuador

²Vanderbilt University, Medical Center, Nashville, TN, USA

³Centro de Apoyo Comunitario, Atahualpa, Ecuador

⁴Sleep Disorders Center, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Fl, USA

Correspondencia

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970. Miami, Fl 33152-2970

Email: oscardelbrutto@hotmail.com

Introducción

Los cambios en el estilo de vida, el sedentarismo, el aumento en los turnos de trabajos nocturnos y la contaminación visual durante la noche han condicionado un aumento en la prevalencia de los trastornos de sueño en las regiones urbanas de los países en vías de desarrollo. Sin embargo, es poco lo que se conoce acerca del impacto de este incremento en la salud de los habitantes de las zonas rurales de estos países, ya que la mayoría de las publicaciones carecen de consistencia en lo que respecta a metodología y diseño de estudio.¹⁻⁴ Más aún, la gente que habita en estas regiones no suele buscar atención médica por trastornos de sueño.⁵ El pobre conocimiento sobre estos trastornos en la población general puede ser uno de los factores que contribuye al aumento en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular en nuestros pueblos.⁶ Como parte del Proyecto Atahualpa, hemos desarrollado un protocolo específico para el estudio de trastornos de sueño, y sus correlaciones clínicas y con estudios de neuroimagen.⁷

Consideramos que los estudios que evalúen trastornos de sueño en comunidades rurales deben cumplir ciertos requisitos que no necesariamente se aplican en estudios realizados en naciones desarrolladas.⁸ En primer lugar, las entrevistas deben ser directas (nunca por vía telefónica o correo) para poder obtener información adecuada. Los cuestionarios de campo –usualmente desarrollados en idioma Inglés– deben ser traducidos al español y validados en la misma población o en poblaciones similares, para asegurarnos de su confiabilidad. Hay que considerar, además, particularidades regionales. Por ejemplo, en Atahualpa, los turnos nocturnos de trabajo son escasos o nulos y la contaminación visual durante horas de la noche es escasa (Figura 1), lo cual favorece el sueño nocturno y reduce significativamente los trastornos de crono-

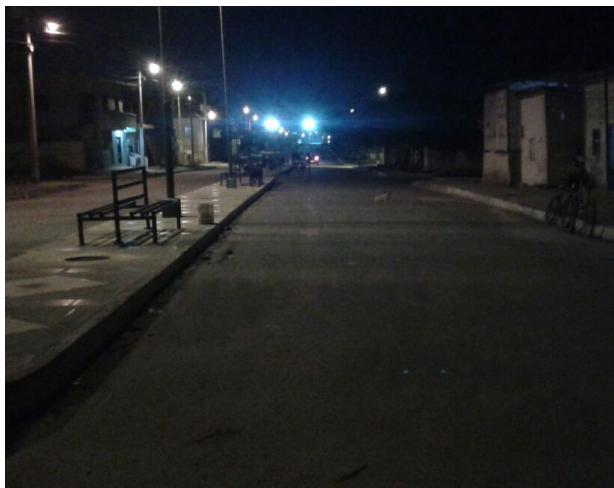


Figura 1. Fotografía de una calle céntrica de Atahualpa, mostrando la escasa contaminación visual en horas de la noche.

tipo. Atahualpa es un pueblo donde prácticamente toda la población son “alondras,” es decir, se encuentran despiertos desde las 6 o 7 de la mañana y se acuestan a dormir antes de las 12pm. Por otra parte, ciertos trastornos de sueño, como el síndrome de piernas inquietas (o enfermedad de Willis-Ekbom) han demostrado tener una prevalencia distinta en latitudes cercanas al Ecuador, donde existen 12 horas diarias de exposición solar durante todo el año.⁹⁻¹¹ Para el estudio de trastornos de respiración alterada durante el sueño –conocidos como apnea obstructiva del sueño (OSA por sus siglas en inglés, de Obstructive Sleep Apnea)– es factible la construcción de unidades de sueño (Figura 2), como la que tenemos en el Centro de Apoyo Comunitario del Proyecto Atahualpa, la cual cumple con los requisitos mínimos propuestos por la American Academy of Sleep Medicine, entre los que se incluye la interpretación de los estudios de polisomnografía por expertos certificados por dicha sociedad académica.

Instrumentos de Campo

Para el estudio de trastornos de sueño hemos escogido aquellos cuestionarios (instrumentos de campo) que han demostrado ser prácticos, útiles y consistentes para la predicción de este tipo de desórdenes.¹²⁻²⁴ Estos incluyen versiones validadas al idioma español de la escala de Pittsburgh de calidad del sueño (Tabla 1), del cuestionario de



Figura 2. Paciente realizándose polisomnografía diagnóstica en la unidad de sueño del Centro de Apoyo Comunitario del Proyecto Atahualpa. El equipo utilizado es polisomnógrafo portátil marca Embletta® X100™ (Embla Systems, Inc; Thornton, CO, USA).

Las siguientes preguntas hacen referencia a la manera en que ha dormido durante el último mes. Intente responder de la manera más exacta posible lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste TODAS las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, usualmente, su hora de acostarse? _____
2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches del último mes? _____
3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha estado levantando por la mañana? _____
4. Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor, conteste TODAS las preguntas.

5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de:

- a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- b) Despertarse durante la noche o de madrugada:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- c) Tener que levantarse para ir al sanitario:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- d) No poder respirar bien:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- e) Toser o roncar ruidosamente:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- f) Sentir frío:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- g) Sentir demasiado calor:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- h) Tener pesadillas o "malos sueños":
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- i) Sufrir dolores:
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
- j) Otras razones (por favor describalas):
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su dormir?
() Bastante buena
() Buena
() Mala
() Bastante mala
7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?
() Ninguna vez en el último mes
() Menos de una vez a la semana
() Una o dos veces a la semana
() Tres o más veces a la semana
9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el "tener ánimos" para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
() Ningún problema
() Un problema muy ligero
() Algo de problema
() Un gran problema

Tabla 1. Índice de calidad de sueño de Pittsburgh

1 – Usted ronca:

- Si
- No
- No sé

2 – Si usted ronca, su ronquido es:

- Levemente más fuerte que su respiración
- Tan ruidoso como hablar
- Más ruidoso que hablar
- Muy ruidoso, se escucha en el cuarto de al lado

3 – Con qué frecuencia usted ronca:

- Casi todos los días
- tres a cuatro veces por semana
- una a dos veces por semana
- una o dos veces por mes
- nunca o casi nunca

4 – Ha molestado su ronquido alguna vez a otras personas:

- Si
- No
- No sé

5 – Alguien ha notado que usted deja de respirar mientras ronca:

- Casi todos los días
- tres a cuatro veces por semana
- una a dos veces por semana
- una o dos veces por mes
- nunca o casi nunca

6 – Con qué frecuencia usted se siente cansado o fatigado después de dormir:

- Casi todos los días
- tres a cuatro veces por semana
- una a dos veces por semana
- una o dos veces por mes
- nunca o casi nunca

7 – Durante el día, mientras usted está despierto, se siente cansado, fatigado:

- Casi todos los días
- tres a cuatro veces por semana
- una a dos veces por semana
- una o dos veces por mes
- nunca o casi nunca

8 – Alguna vez ha cabeceado por somnolencia o se ha quedado dormido mientras maneja su vehículo:

- Si
- No

9 – Con qué frecuencia ocurre esto:

- Casi todos los días
- tres a cuatro veces por semana
- una a dos veces por semana
- una o dos veces por mes
- nunca o casi nunca

10 – Tiene usted presión alta:

- Si
- No
- No sé

Tabla 2. Cuestionario de Berlín

Berlín (Tabla 2), de la escala de Epworth para el estudio de somnolencia diurna (Tabla 3), del índice de la severidad del insomnio (Tabla 4), y de los criterios mínimos para el estudio del síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Willis-Ekbom (Tabla 5).

Escala de calidad de sueño de Pittsburgh: Esta escala diferencia básicamente la gente que “duerme bien” de aquellos que “duermen mal” y recoge información del mes previo a la toma de la información. Consiste en 18 preguntas agrupadas en 7 componentes, cada uno valo-

Se queda adormitado mientras está:	Nunca (0)	A veces (1)	Frecuente (2)	Siempre (3)	PUNTUACIÓN
¿Leyendo sentado?					
¿Viendo TV?					
¿Sentado sin hacer nada en un lugar público?					
¿Cómo pasajero en un carro o bus?					
¿Sentado y conversando con alguien?					
¿Sentado luego de almuerzo (sin haber tomado alcohol)?					
¿Cuándo se acuesta a descansar por las tardes?					
¿Cuándo detiene su vehículo en el tráfico?					

Tabla 3. Cuestionario de somnolencia diurna (Epworth).

1. POR FAVOR, CLASIFIQUE LA GRAVEDAD DE SU PROBLEMA DE INSOMNIO ACTUAL (últimas 2 semanas)					
NINGUNO LEVE MODERADO GRAVE MUY GRAVE					
Dificultad para quedarse dormido	0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido	0	1	2	3	4
Problemas porque se despierta muy temprano	0	1	2	3	4
2. QUE TAN SATISECHO / INSATISFECHO ESTÁ UD. CON SU PATRÓN DE SUEÑO ACTUAL					
MUY SATISFECHO MUY INSATISFECHO					
0	1	2	3	4	
3. HASTA QUE PUNTO CONSIDERA UD. QUE SU PRBLEMA DE SUEÑO INTERFIERE CON SU VIDA DIARIA?					
NO INTERFIERE	UN POCO	MAS O MENOS	MUCHO	MUCHISIMO	
0	1	2	3	4	
4. QUE TANTO CREE UD. QUE LA GENTE NOTA QUE SU PROBLEMA DE SUEÑO INTERFIERE CON SU VIDA DIARIA?					
NADA	CASI NADA	ALGO	MUCHO	MUCHISIMO	
0	1	2	3	4	
5. QUE TAN PREOCUPADO ESTÁ UD. DE SU PROBLEMA DE SUEÑO ACTUAL?					
NADA	CASI NADA	ALGO	MUCHO	MUCHISIMO	
0	1	2	3	4	
PUNTAJE TOTAL (máximo 28 puntos) _____					

Tabla 4. Cuestionario de insomnio.

	SI	NO	NO SABE
Ha sentido Ud. La necesidad urgente de mover sus piernas, debido a la presencia de sensaciones desagradables, tales como hormigueos, adormecimiento o dolor?			
Estos síntomas ocurren solamente en reposo, como cuando está sentado o acostado?			
Estas molestias mejoran o desaparecen al mover las piernas o caminar?			
Estos síntomas se agravan al acostarse o por la noche (comparado con el día)?			

Tabla 5. Cuestionario para síndrome de piernas inquietas.

rado en una escala de 0 a 3, para un puntaje máximo de 21. Se acepta que una puntuación ≥ 6 indica pobre calidad de sueño. Los componentes de la escala incluyen evaluación de la duración del sueño, de problemas al dormir, de la latencia de sueño, de problemas relacionados con somnolencia diurna, de la eficiencia del sueño, de la calidad global del sueño y del uso de medicamentos necesarios para poder dormir. Si bien la escala original incluye, además, cinco preguntas dirigidas a compañeros de habitación, dichas preguntas no fueron realizadas en nuestras encuestas ya que no han sido validadas al idioma español.

Cuestionario de Berlín: Este cuestionario principalmente evalúa la presencia de OSA, pero también es de utilidad para valorar somnolencia o fatiga al momento de despertar, así como la presencia de obesidad e hipertensión arterial. Consiste en 10 preguntas divididas en 3 categorías. Las primeras 5 preguntas conforman la categoría 1, las preguntas 6 a 8 conforman la categoría 2, y la pregunta 10 corresponde a la categoría 3 (la pregunta 9 se evalúa por separado). La respuesta positiva a dos de las preguntas de las dos primeras categorías, o a la pregunta 10, marca cada una de estas categorías como "positiva," y la presencia de dos categorías positivas categoriza a una persona como de alto riesgo de tener OSA.

Escala de Epworth: Esta escala evalúa la cantidad de somnolencia diurna, basada en la posibilidad de somnolencia en ocho situaciones sedentarias diferentes, y se utiliza para valorar la presencia de somnolencia diurna excesiva. Cada pregunta se gradúa en una escala de 4 puntos, que va desde 0 (no probabilidad de quedarse dormido) a 3 (alta probabilidad de quedarse dormido), para un total máximo de 24 puntos. Se estima que un puntaje ≥ 10 se correlaciona con la presencia de OSA.

Índice de la severidad del insomnio: Este cuestionario consiste en 7 preguntas que evalúan las dificultades para el sueño nocturno, la pobre satisfacción con el sueño y el impacto del insomnio en la calidad de vida, y recoge información de las dos semanas previas a la toma de la información. Cada pregunta se gradúa en una escala de 0 a 4, para un total máximo de 28 puntos. Los puntajes de 0 a 7 significan no insomnio relevante, de 8 a 14 un insomnio leve, de 15 a 21 un insomnio moderado y de 22 a 28 un insomnio grave.

Criterios mínimos para el estudio del síndrome de piernas inquietas: Estos criterios incluyen 4 preguntas que deben ser todas contestadas como positivas para establecer el diagnóstico de este desorden del sueño.

Estudios de Calidad del Sueño

Además del estudio que se detalla en un artículo previo de este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología, donde se documentó que una pobre calidad de sueño se asocia con algunos marcadores individuales de salud cardiovascular, incluyendo pobre actividad física (OR:

4.35; 95% C.I.: 2.05 – 9.25; $p<0.001$) y niveles de glucosa en ayunas (OR: 1.59; 95% C.I.: 1.09 – 2.31; $p=0.015$),²⁵ se han realizado otros estudios donde se evalúan correlatos clínicos y de imagen de una pobre calidad de sueño.

Consumo de cafeína y calidad de sueño: La cafeína, un antagonista de los receptores de adenosina, es el estimulante legal más utilizado en el mundo. El consumo de esta sustancia se ha asociado durante mucho tiempo con un mejor estado de alerta, así como con un mejor rendimiento motor y cognitivo.^{26,27} Estos beneficios podrían compensarse con un deterioro en la calidad del sueño. Sin embargo, diversos estudios han demostrado una amplia variabilidad individual en esta relación, relacionada con variables tales como tolerancia, diferencias en la biodisponibilidad de la cafeína (vida media prolongada), predisposición genética e incluso factores externos como la depravación del sueño.²⁸⁻³³

En un estudio del Proyecto Atahualpa, 716 residentes ≥ 40 años fueron entrevistados con instrumentos de campo para evaluar la cantidad promedio de la ingesta diaria de cafeína y la calidad del sueño durante el mes anterior a la encuesta.³⁴ El efecto de la ingesta de cafeína sobre la calidad del sueño se evaluó mediante el uso de un modelo de exposición-efecto ajustado para variables demográficas y factores de riesgo cardiovasculares. Dicho modelo considera el efecto confusor de algunas variables sobre la exposición y otras sobre el efecto, y se construyó utilizando ponderación de probabilidad inversa aumentada. Un consumo de cafeína de menos de 100 mg/día se registró en el 45% de participantes, de 100-200 mg/día en el 42% y de más de 200 mg/día en el 13%. La principal fuente de ingesta de cafeína fue el café, que se consumía más a menudo por la mañana y por la tarde. En segundo lugar en importancia estuvieron las bebidas energéticas que contienen cafeína (consumido por el 67% de la población) y el chocolate. El consumo de té negro y la ingesta de píldoras con cafeína (utilizadas como calmantes del dolor) fueron reportado por menos del 5% de la población y resultaron irrelevante para la cantidad promedio de consumo de cafeína en estos individuos. El puntaje promedio en la escala de Pittsburgh fue de 4.5 ± 2.2 puntos, con 203 (28%) individuos clasificados como con sueño pobre. El modelo de exposición-efecto no mostró ningún efecto de la ingesta de cafeína en la calidad de sueño (exposición-efecto promedio: 0.027, 95% C.I.: -0.284 – 0.338, $p=0.866$). Por otra parte, un estudio de márgenes predictivos de calidad de sueño de acuerdo con los niveles de cafeína ingeridos, no mostró diferencias significativas en dicha relación (Figura 3).

La evaluación del efecto de la ingesta de cafeína sobre la calidad del sueño puede ser difícil ya que es posible que aquellos que piensan que son "sensibles al café" evitan esta sustancia por la noche. En el presente estudio, sin embargo, cuantificamos la cantidad total de la ingesta de cafeína de fuentes distintas del café. Una

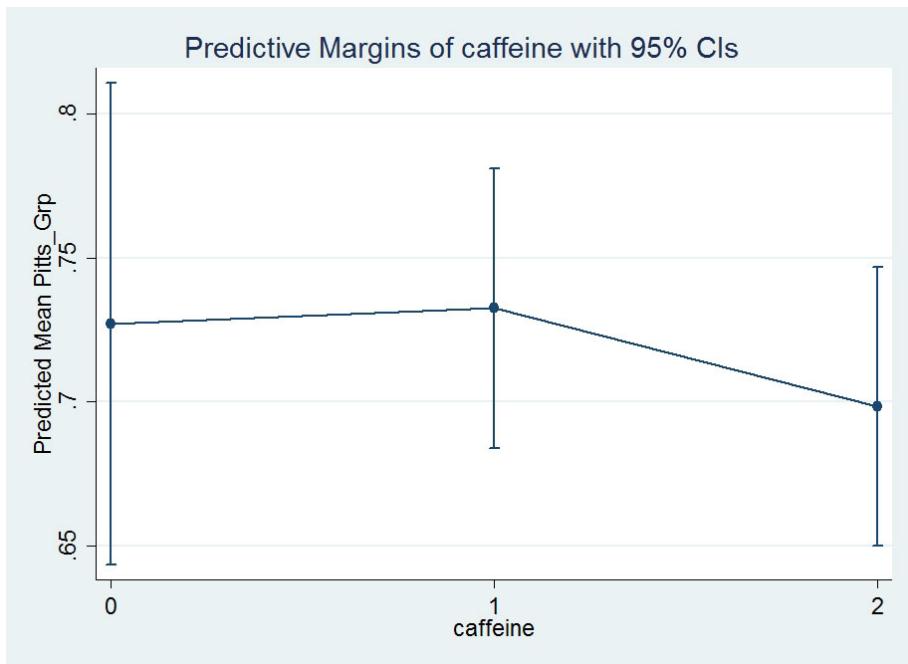


Figura 3. Gráfico que muestra la ausencia de diferencias significativas (sobreposición de intervalos de confianza) en la relación entre los márgenes predictivos de calidad de sueño de acuerdo con los niveles de cafeína ingeridos (clasificados en 3 grupos).

botella de 500 ml de Pepsi © o Coca-Cola © (los refrescos más comúnmente consumidos en el pueblo) contienen más de 40 mg de cafeína, que si se consumen en la cena, serían suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de cafeína durante la noche. Muchos de los entrevistados no fueron conscientes que al consumir esos productos estaban ingiriendo cafeína. Una limitación del estudio fue la falta de análisis de variaciones genéticas en los receptores de adenosina A2a que pueden explicar la "resistencia" de la ingesta de cafeína.^{32,33}

Fragilidad y calidad de sueño: La fragilidad (Frailty en idioma Inglés) es un estado geriátrico de reducción en la reserva funcional y vulnerabilidad que puede asociarse con deterioro cognitivo no necesariamente relacionado con enfermedades neurodegenerativas.^{35,36} Actualmente se considera a esta condición como un problema importante de salud pública en adultos mayores, sobre todo por su asociación con enfermedades sistémicas, así como con un mayor riesgo de hospitalización, institucionalización y mortalidad.^{37,38} Recientemente se ha demostrado un vínculo entre fragilidad y trastornos del sueño, ya que ambas condiciones están asociadas con una mayor expresión de biomarcadores inflamatorios, y el sueño alterado podría acelerar la sarcopenia (y la fragilidad) a través de la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical.³⁹⁻⁴¹

Debido a que la fragilidad y los trastornos del sueño son comunes entre los adultos mayores, es importante comprender la contribución de la edad en esta relación. Utilizando un estudio en adultos mayores enrolados en el Proyecto Atahualpa, intentamos evaluar la magnitud del efecto de la edad en la asociación entre la fragilidad y la calidad del sueño en 311 individuos ≥ 60 años.⁴²

La fragilidad se evaluó mediante el uso de la Escala de Edmonton,⁴³ la cual consta de 10 dominios con 11 ítems, incluyendo cognición (prueba de dibujo del reloj, 2 puntos), estado general de salud (número de hospitalizaciones durante el último año, 2 puntos), independencia funcional (investigada en ocho actividades independientes de la vida diaria, 2 puntos), apoyo social (contar con alguien que esté dispuesto y que sea capaz de satisfacer las necesidades del sujeto cuando éste requiere ayuda, 2 puntos), uso de medicamentos (cinco o más medicamentos recetados, 1 punto, y olvido para tomar medicamentos, 1 punto), nutrición (pérdida de peso no deseada, 1 punto), estado de ánimo (depresión, 1 punto), incontinencia (1 punto) y relación entre equilibrio y motilidad (2 puntos).

En nuestro estudio, la puntuación media en la escala de Pittsburgh fue de 5 ± 2 puntos, con 34% de individuos clasificados como con mala calidad de sueño. La puntuación media en la escala de Edmonton fue de 5 ± 3 puntos, con 46% de individuos clasificados como robustos (≤ 4 puntos), 23% como pre-frágiles (5-6 puntos) y 31% como frágiles (≥ 7 puntos), de acuerdo con valores de cortes previamente establecidos.^{44,45} Utilizando datos crudos, la presencia de fragilidad, la mala calidad del sueño y el aumento de la edad se encontraron superpuestos (Figura 4). De los 168 participantes pre-frágiles o frágiles, 109 (65%) tenían ≥ 69 años de edad y 76 (45%) tenían mala calidad del sueño. De los 168 individuos que eran pre-frágiles o frágiles, tenían una mala calidad de sueño o eran ≥ 69 años de edad, 80 (33%) tenían al menos dos de estas características, y 56 (23%) tenían las tres. En un modelo lineal generalizado, las puntuaciones más altas en la escala de Pittsburgh se asociaron significativamente con puntuaciones más altas

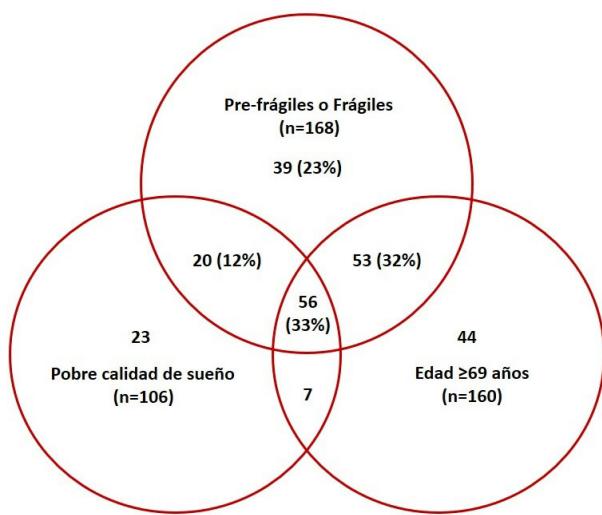


Figura 4. Diagrama de Venn, mostrando la sobre-posición entre fragilidad, mala calidad de sueño y edad avanzada. En total, el 33% de los individuos frágiles o pre-frágiles tenían pobre calidad de sueño y ≥ 69 años.

en la escala de Edmonton ($\beta: 0,23$; IC del 95%: 0,11-0,35; $p <0,0001$). Las personas ≥ 69 años tuvieron más probabilidades de tener puntuaciones más altas en las escalas de Edmonton y de Pittsburgh, lo cual confirma la importancia de la edad como efecto en la asociación entre fragilidad y pobre calidad de sueño.

La relación entre calidad de sueño y fragilidad es probablemente bidireccional. De acuerdo con una secuencia propuesta de eventos, el sueño alterado reduce la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y la secreción de testosterona, que a su vez aumentan la proteólisis muscular, llevando a sarcopenia y fragilidad.⁴⁶ Por otro lado, las comorbilidades de la fragilidad, como la angustia psicológica, pueden tener un efecto negativo en los patrones de sueño normales al aumentar la inflamación y promover la exposición crónica a los corticoides debido a un desequilibrio en el eje somatotrófico.^{47,48}

Consumo de pescado y calidad de sueño: Las características del consumo de pescado oleoso en los residentes de Atahualpa han sido detalladas previamente en otro artículo de este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología. A continuación describiremos los resultados de un estudio donde demostramos la relación entre la ingesta de pescado y la calidad de sueño en 677 individuos ≥ 40 años enrolados en el Proyecto Aahualpa.⁴⁹ En esta población, el consumo promedio de pescado graso fue de $9,1 \pm 5,6$ porciones por semana (rango 0 a 32). Una mala calidad del sueño se observó en 28% de los individuos. En general, la puntuación media en la escala de Pittsburgh fue $4,5 \pm 2,2$ puntos. Las raciones medias por semana de pescado graso fueron más altas en individuos con buena calidad de sueño que en aquellas con

mala calidad de sueño ($p=0,013$). Por cada aumento de 10 porciones en la ingesta de pescado, la escala de Pittsburgh mejoró en 9,3%. Usando una regresión paramétrica, encontramos una asociación inversa entre el puntaje la escala de Pittsburgh y el número de porciones de pescado por semana ($\beta = -0,040$, 95% C.I.: -0,691 a -0,012, $p = 0,007$) (Figura 5). En un modelo lineal generalizado ajustado por factores demográficos y de riesgo cardiovascular, hubo una asociación significativa entre el puntaje del PSQI y el número de porciones de pescado graso por semana ($\beta = -0,032$, IC del 95%: -0,605 a -0,004, $p = 0,025$).

Incluso en las personas que consumían más de la cantidad recomendada de pescado graso por semana (una o dos porciones), este aumento se asoció con una mejora adicional en la calidad del sueño. Esto sugiere una relación lineal entre ambas variables, que no se limita a la cantidad actualmente recomendada. El problema en este caso podría ser el alto contenido de metilmercurio en algunos peces. Sin embargo, estos potenciales efectos deletéreos no se observaron en nuestro estudio, ya que la ingesta excesiva de pescado en la dieta (más de 20 porciones por semana) no se asoció con un decremento de la calidad del sueño.

Correlatos de neuroimagen de una pobre calidad de sueño: La relación entre la calidad de sueño y los marcadores de neuroimagen de enfermedad cerebral de pequeño vaso no había sido estudiada adecuadamente, con excepción de unos pocos estudios donde se había documentado asociación entre ciertos síntomas de sueño (no necesariamente la calidad de sueño valorada con la escala de Pittsburgh) y presencia de hiperintensidades de sustancia blanca de probable origen vascular o infartos lacunares.⁵⁰⁻⁵³ En un estudio de 237 personas ≥ 60 años libres de enfermedad cerebrovascular clínicamente evidente enroladas en el Proyecto Atahualpa, investigamos la relación independiente entre la calidad de sueño y los tres principales marcadores de enfermedad de pequeño vaso, incluyendo hiperintensidades de sustancia blanca, infartos lacunares y micro-sangrados profundos.⁵⁴ En dicho estudio, el 33% de los participantes tuvieron mala calidad del sueño y la IRM mostró hiperintensidades de sustancia blanca en 65% de personas, infartos lacunares silenciosos en 12% y micro-sangrados cerebrales profundos en el 7%. La mala calidad del sueño se asoció con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca (OR: 2,44, IC del 95%: 1,26 - 4,71, $p = 0,008$) y su gravedad (coeficiente $\beta: 0,77$, SE: 0,37, $p = 0,037$), pero no con infartos lacunares silenciosos o micro-sangrados cerebrales profundos. Si bien el presente estudio fue de corte transversal y no se pudo evaluar causalidad, el hecho de que sólo las hiperintensidades de sustancia blanca se asociaron con mala calidad del sueño podría sugerir que los síntomas del sueño son consecuencia de un daño difuso subcortical y periventri-

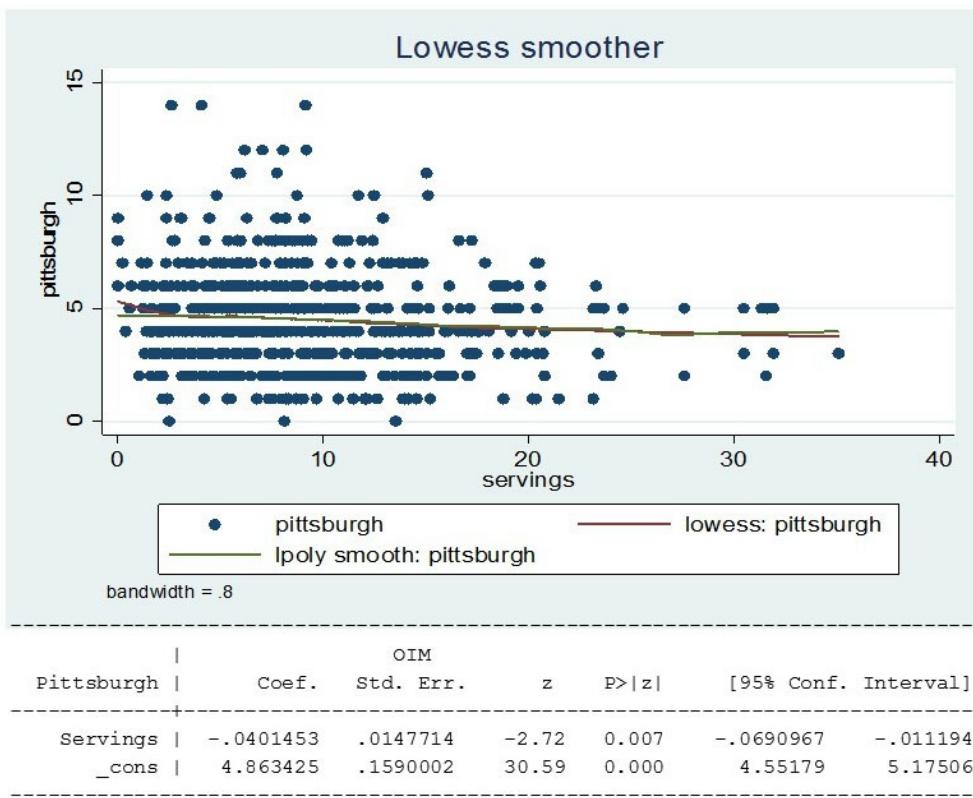


Figura 5. Gráfico LOWESS mostrando la relación entre el puntaje en la escala de Pittsburgh (eje vertical) y la cantidad de porciones de pescado oleoso consumidas por semana. Se observó una relación lineal inversa entre ambas variables. Por cada aumento de 10 porciones en la ingesta de pescado, la escala de Pittsburgh mejoró en 9,3%.

cular. Si la mala calidad del sueño hubiera sido la causa de la enfermedad de pequeño vaso, hubiéramos encontrado asociación con todos los marcadores silenciosos (infartos lacunares y micro-sangrados cerebrales profundos). Un estudio longitudinal proporciona apoyo adicional a esta hipótesis, ya que en pacientes hipertensos evaluados con IRM, la duración alterada del sueño se relacionó con eventos cerebrovasculares evidentes sólo en aquellas personas que ya tenían un evento cerebrovascular silente, pero no en aquellos que estaban libres de accidentes cerebrovasculares al inicio del seguimiento.⁵⁵ Esto sugiere que – en dicho estudio – los trastornos del sueño no se encontraron causalmente relacionados con la ocurrencia de eventos cerebrovasculares, pero que los pacientes que ya tenían este marcador silencioso fueron más propensos a desarrollar tanto eventos cerebrovasculares clínicamente evidentes como trastornos del sueño.

También realizamos, como parte del Proyecto Atahualpa, un estudio para investigar si la calidad de sueño se encuentra correlacionada con la severidad de atrofia cortical global en 290 personas ≥ 60 años. El 32% tuvieron mala calidad del sueño y el 49% tuvieron atrofia cortical global de acuerdo con la clasificación de Pasquier y colaboradores.⁵⁶ En un modelo de regresión logística (ajustado por variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular, síntomas de depresión, puntuación en la escala cognitiva de Montreal (MoCA) y signos de neuroimagen del daño cerebrovascular), la mala calidad del sueño se asoció

con la presencia de atrofia cortical global (OR: 0.09; 95% C.I.: 0.02 – 0.46; p=0.004). De igual manera, un modelo de probabilidad multivariado demostró que la atrofia cortical global de moderada a severa aumentó significativamente en individuos con mala calidad de sueño, siempre que éstos tengan ≥ 67 años. Este estudio proporciona evidencia de una asociación entre la mala calidad del sueño y la atrofia cortical global en adultos mayores y la importante interacción de la edad en esta asociación.⁵⁷ La literatura revela pocos estudios que aborden la asociación entre la mala calidad del sueño y la atrofia cortical global. En uno de ellos, los autores encontraron una asociación directa, con la ventaja adicional de mostrar atrofia cortical progresiva en las personas con mala calidad de sueño en el seguimiento. Sin embargo, ese estudio puede que no haya sido representativo de la población en general.⁵⁸ Otros estudios han evaluado la relación de un síntoma único de sueño (por ejemplo, la cantidad de horas de sueño) con la presencia de atrofia cortical regional, proporcionando así información limitada sobre todo el espectro de síntomas relacionados con el sueño y daño cerebral estructural.⁵⁹ Ningún estudio poblacional había abordado el vínculo entre la mala calidad del sueño y la atrofia cortical global documentada por MRI y el efecto independiente de la edad en esta asociación.

Estudios del Síndrome de Piernas Inquietas

El síndrome de piernas inquietas, también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es un trastorno de

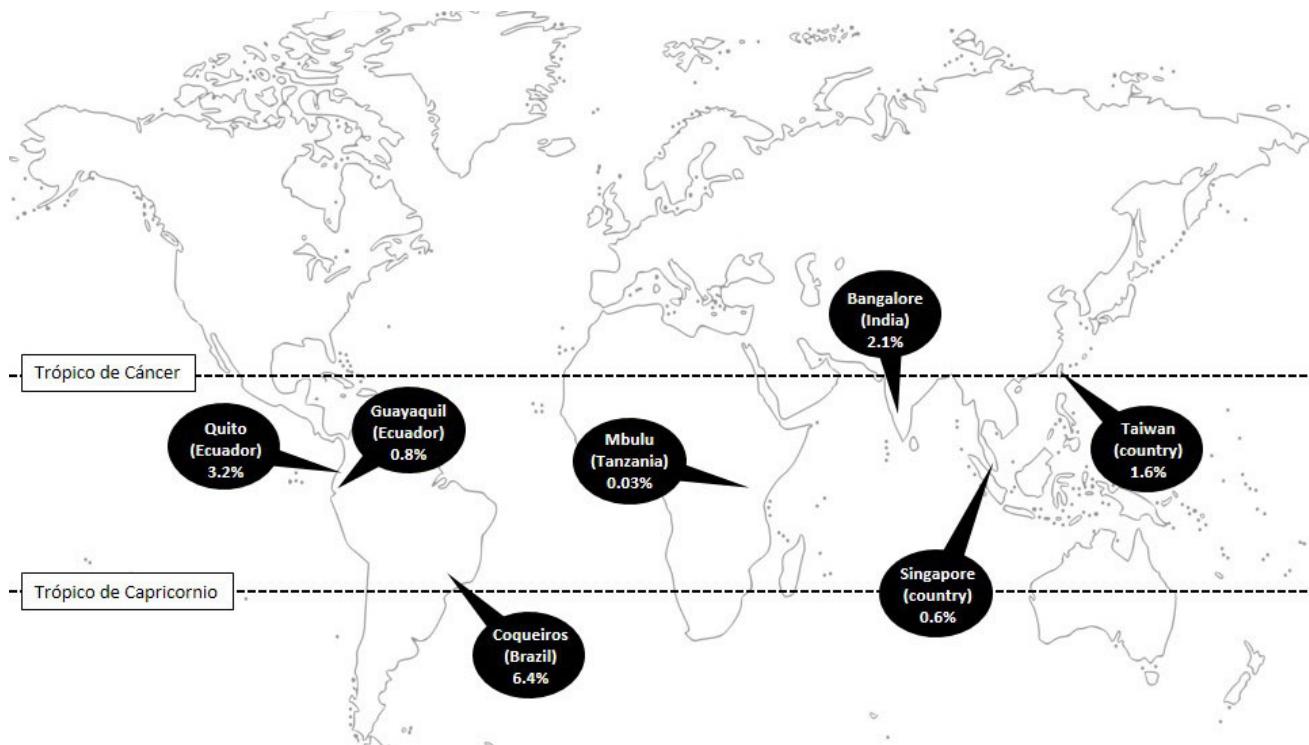


Figura 6. Mapa que muestra los estudios sobre prevalencia de enfermedad de Willis-Ekbom (síndrome de piernas inquietas) realizados en regiones tropicales. Destaca la baja prevalencia de esta entidad en dichas regiones.

etiología desconocida que se caracteriza por los cuatro criterios fundamentales descritos en la Tabla 5.⁶⁰ Este síndrome ha sido caracterizado como un trastorno del sueño y un trastorno del movimiento, y algunos incluso han propuesto que los síntomas pueden ser generados en el sistema nervioso periférico.⁶¹⁻⁶³ Tales controversias están parcialmente relacionadas con la falta de consenso sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la enfermedad de Willis-Ekbom. Las teorías que explican esta condición incluyen, entre otras, un desequilibrio entre las hormonas tiroideas y el sistema dopaminérgico,⁶⁴ aumento de la liberación talámica de glutamato,⁶⁵ alteración del control de la homeostasis del hierro⁶⁶ y mecanismos inmunológicos.⁶⁷ Independientemente de la diversidad de estas hipótesis, parece haber un papel central del sistema dopaminérgico en la patogénesis de la enfermedad de Willis-Ekbom que se confirma por la respuesta terapéutica a los agonistas de dopamina.⁶⁸ La prevalencia de esta condición puede estar relacionada con la latitud, un hecho que se ha corroborado en diversos estudios epidemiológicos que muestran que esta enfermedad es menos frecuente en regiones tropicales (Figura 6).⁶⁹⁻⁷³ La raza o el grupo étnico al que pertenecen los participantes parecería ser un factor que influye en la prevalencia, aunque esto no ha sido investigado todavía en forma adecuada.

En un estudio realizado en 665 residentes de Atahualpa ≥ 40 años, el cuestionario descrito en la Tabla 5 fue positivo en 94 personas (14%). El examen por neurólogos

reveló que solamente 40 de estas personas sospechosas tenían enfermedad de Willis-Ekbom. En dicho estudio, el examen neurológico de 188 personas no sospechosas no reveló otros casos de enfermedad de Willis-Ekbom. Estas cifras le dieron al cuestionario una sensibilidad del 100% (95% CI, 89% a 100%), una especificidad del 78% (95% CI, 72% al 83%), un valor predictivo positivo de 0,43 (95% CI, 0,33 a 0,53), y un valor predictivo negativo de 1 (95% CI, 0,98 a 1). La prevalencia de la enfermedad de Willis-Ekbom en habitantes de Atahualpa ≥ 40 años fue del 6%,⁷⁴ la cual fue muy similar a la encontrada en el estudio Brasileño (6.4%).⁷³ La mayoría de las personas afectadas en Atahualpa fueron mujeres y muchos tuvieron enfermedad leve a moderada según la escala de severidad del grupo internacional de estudio del síndrome de piernas inquietas.⁷⁵ El 20% de nuestros pacientes reportaron antecedentes familiares y el 20% de las mujeres describieron que su condición empeoraba durante los embarazos. Nuestro estudio confirma la escasa especificidad del instrumento de campo cuando se aplica a la población en general, y refuerza la necesidad de una segunda fase que debe incluir una entrevista de expertos y examen neurológico, con el fin de resolver la prevalencia real de la enfermedad de Willis-Ekbom en un pueblo dado.

En un estudio paralelo, realizado en la misma población, encontramos que los síntomas de angustia psicológica, incluyendo depresión, ansiedad y estrés, ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad

de Willis-Ekbom y son aproximadamente tres veces más prevalentes que en la población general.⁷⁶ A pesar de esto, la angustia psicológica no fue más común entre los pacientes con enfermedad de Willis-Ekbom severa que en aquellos con enfermedad leve a moderada. En este sentido, nuestros resultados son similares a los encontrados en un estudio realizado en la India, donde la depresión y la ansiedad eran comunes entre los pacientes con enfermedad de Willis-Ekbom, independientemente de su gravedad.⁷⁷ Por lo tanto, se puede sugerir que la depresión puede ser simplemente una comorbilidad de la enfermedad de Willis-Ekbom probablemente debido a los mecanismos patogénicos relacionados, es decir, la deficiencia dopaminérgica o alteraciones de la serotonina.⁷⁸ Sin embargo, en un estudio realizado en Turquía, los pacientes con enfermedad de Willis-Ekbom severa estuvieron más propensos a tener mayor ansiedad y depresión.⁷⁹ La relación entre la angustia psicológica y la enfermedad de Willis-Ekbom es probablemente bidireccional. Los antidepresivos pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Willis-Ekbom, y los medicamentos usados para la enfermedad de Willis-Ekbom, es decir, fármacos dopaminérgicos, pueden tener un papel en el desarrollo de depresión y ansiedad. Nuestros pacientes no habían sido tratados con antidepresivos o fármacos dopaminérgicos, así que nuestros resultados no fueron influenciados por el uso de medicamentos. Se necesitan estudios longitudinales adicionales para determinar si la angustia psicológica precede a la enfermedad de Willis-Ekbom, si los síntomas de la enfermedad de Willis-Ekbom influyen en la aparición de depresión o ansiedad, o si ambas enfermedades comparten mecanismos patogénicos.

Estudios de Apnea Obstructiva del Sueño (OSA)

El aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares probablemente ha aumentado la prevalencia de OSA en zonas rurales de los países en desarrollo, pero su frecuencia real en dichas poblaciones es desconocida. El diagnóstico de OSA requiere la práctica de la polisomnografía, que no está disponible en estas regiones. Como parte del Proyecto Atahualpa, evaluamos la fiabilidad del cuestionario de Berlín y de la escala de somnolencia de Epworth para identificar candidatos para polisomnografía entre adultos mayores que viven en el pueblo.

De un total de 104 individuos ≥ 60 años seleccionados aleatoriamente para la práctica de polisomnografía, 97 tuvieron registros adecuados (Figura 7) y fueron incluidos en el estudio.

Los participantes fueron entrevistados con el cuestionario de Berlín y el cuestionario de somnolencia diurna de Epworth (Tablas 2 y 3). Las polisomnografía se realizaron con un aparato portátil marca Embletta® X100™. El índice promedio de apnea/hipopnea fue de $13,8 \pm 14,1$ episodios por hora; 27 personas (28%) tenían >15 episodios por hora y se consideró que tenían OSA moderada a severa.⁸⁰ El cuestionario de Berlín fue positivo en el 60% de los participantes y el cuestionario de somnolencia diurna de Epworth en el 27%. Se evaluó la fiabilidad de estos instrumentos para reconocer los casos moderados a graves de OSA. Como se observa en la Tabla 6, la sensibilidad del cuestionario de Berlín fue mejor que la del cuestionario de somnolencia diurna de Epworth, pero su especificidad fue peor. Los valores predictivos negativos para ambos instrumentos fueron aceptables, pero los valores predictivos positivos fueron pobres. Nuestros resultados están en línea con los estudios realizados en otros grupos étnicos^{81,82} y sugieren que los instrumentos de campo podrían no ser fiables para detectar candidatos a realizarse polisomnografía en esta población.

En el mismo grupo de 94 individuos, se investigó la relación entre la presencia de marcadores de neuroimagen de enfermedad de pequeños vasos cerebrales y OSA moderada a severa, en vista que la relevancia de la asociación entre OSA y dichos marcadores ha sido escasamente evaluada y los resultados han sido inconsistentes.⁸³⁻⁹⁰ Como mencionamos previamente, en nuestro estudio el índice promedio de apnea/hipopnea fue de $13,8 \pm 14,1$ episodios por hora; 27 personas (28%) tenían >15 episodios por hora y se consideró que tenían OSA moderada a severa. Ninguno de estos individuos eran conscientes de su problema y ninguno había utilizado BiPAP u otros dispositivos para su condición. Las hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas se observaron en el 25.8% de los casos, los infartos lacunares en el 22.7%, y los micro-sangrados profundos en el 12.4%. Los modelos de regresión logística demostraron que OSA moderada a severa se asoció independientemente con hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas (OR: 3,94; 95% C.I.: 1,09 - 14,97; $p=0,037$), pero no con infartos lacunares silentes (OR: 2,07; 95% C.I.: 0,69 - 6,19, $p=0,195$) o micro-sangrados profundos (OR: 0,5; 95% C.I.: 0,09 - 2,55; $p=0,405$). Para confirmar aún más la asociación independiente entre OSA e hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas, un modelo de regresión lineal se ajustó con el índice apnea/hipopnea como una variable continua. En este modelo, el índice apnea/hipopnea se asoció con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas, independientemente de las variables demográficas y de los factores de riesgo cardiovasculares (β : -7,14; 95% C.I.: -13,6 a -0,69; $p=0,031$). Este estudio sugiere que OSA se asocia con daño difuso subcortical de origen vascular, pero no con lesiones focales.⁹¹

Como se mencionó previamente, la relevancia de la asociación entre OSA y dichos marcadores ha sido escasamente evaluada y los resultados han sido inconsistentes.

La relación entre OSA y enfermedad de pequeño vaso es compleja y probablemente bidireccional. Es posible que

Summary Graph

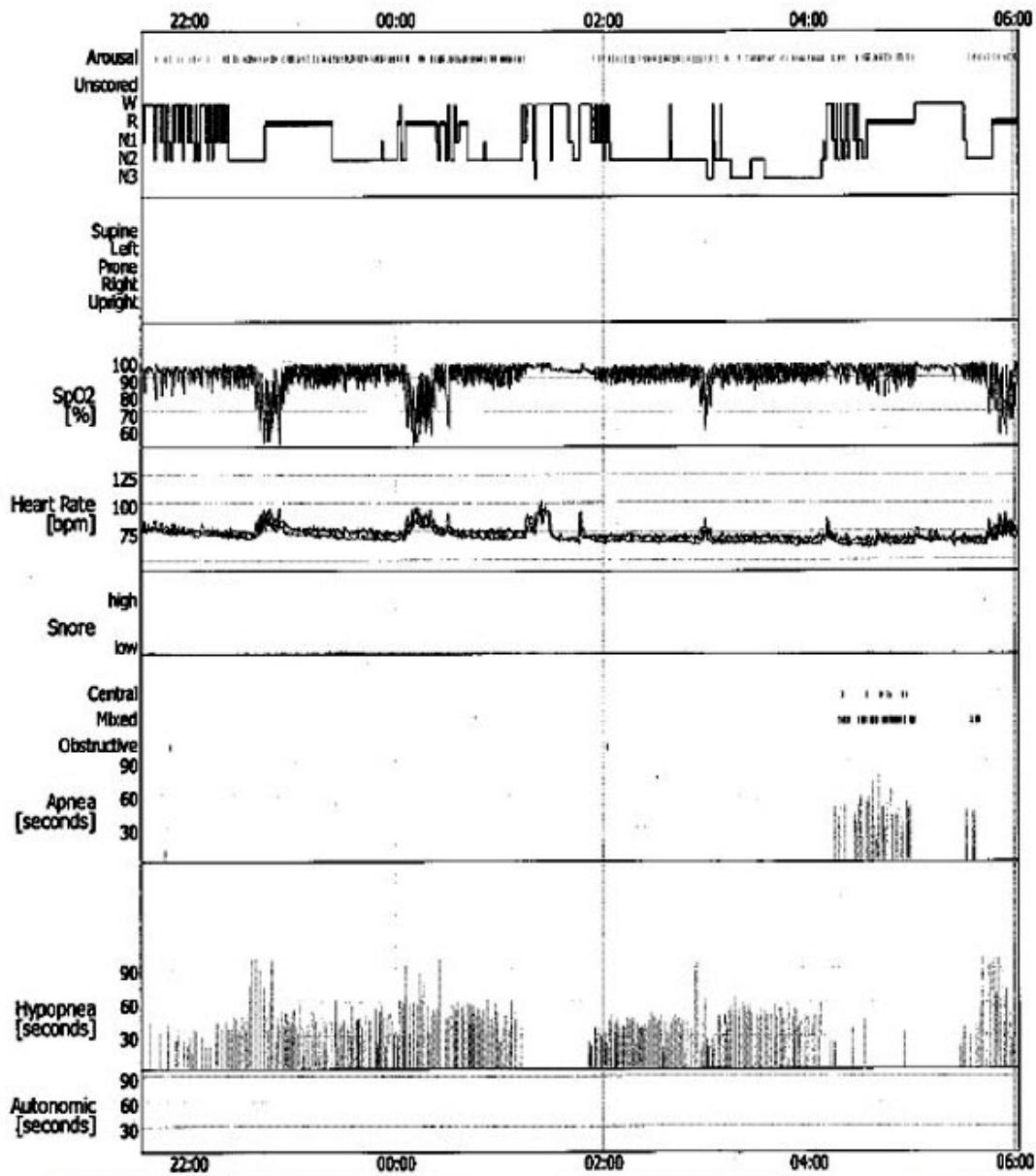


Figura 7. Reporte de polisomnografía de un residente de Atahualpa. En la parte inferior se observa la elevada prevalencia de episodios de apnea/hipopnea (56 x hora en este individuo en particular).

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Cuestionario de Berlín	0.67 (0.46 – 0.83)	0.43 (0.31 – 0.55)	0.31 (0.20 – 0.45)	0.77 (0.60 – 0.88)
Cuestionario de somnolencia diurna de Epworth	0.37 (0.20 – 0.58)	0.77 (0.65 – 0.86)	0.38 (0.21 – 0.59)	0.76 (0.64 – 0.85)

Tabla 6. Confiabilidad del cuestionario de Berlín y del cuestionario de somnolencia diurna de Epworth para detectar individuos con un índice de apnea/hipoxia >15 por hora en polisomnografía. Todos los valores incluyen intervalos de confianza del 95%.

episodios recurrentes de hipoxia y alteración de la autorregulación cerebral sean los desencadenantes del daño subcortical difuso. Por otra parte, OSA puede aumentar algún factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial), lo que puede favorecer el daño de pequeñas arterias intracraniales. Cabe también la posibilidad que OSA puede no ser la causa sino la consecuencia del daño subcortical difuso. En este sentido, la disrupción de las fibras periventriculares que forman parte de las vías de control de la respiración podrían ser los mediadores de los episodios apneicos.

Referencias

1. Stranges S, Tigbe W, Gomez-Olive FX, et al. Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep* 2012; 35: 1173-1181.
2. Koyanagi A, Garin N, Olaya B, et al. Chronic conditions and sleep problems among adults aged 50 years or over in nine countries: a multi-country study. *PLoS One* 2014; 9: e114742.
3. Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulmonary Med* 2013; 13: 10.
4. Giri PA, Baviskar MP, Phalke DB. Study of sleep habits and sleep problems among medical students of Pravara Institute of Medical Sciences Loni, Western Maharashtra, India. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3: 51-54.
5. Del Brutto VJ, Tettamanti D, Del Brutto OH. Changing profile of 7,519 neurologic outpatients evaluated over 20 years. *Eur Neurol* 2012; 68: 381-390.
6. Culebras A. Sleep, stroke and poststroke. *Neurol Clin* 2012; 30: 1275-1284.
7. Del Brutto OH, Mera RM, Farfán R, et al. Cerebrovascular correlates of sleep disorders: rational and protocol of a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 1030-1039.
8. Del Brutto OH, Castillo PR. Feasibility of global sleep research in rural areas of low-and-middle-income countries. The Atahualpa Project Experience. *Rev Ecuat Neurol* 2015; 24: 7-8.
9. Koo BB. Restless legs syndrome: relationship between prevalence and latitude. *Sleep Breath* 2012; 16: 1237-1245.
10. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 283-295.
11. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, et al. Prevalence of restless legs syndrome among Native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1345-1347.
12. Bastien CH, Vallières A, Rorin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001; 2: 297-307.
13. Buysee DJ, Reynolds CF III, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
15. Pahwa P, Karunananayake CP, Hagel L, et al. Prevalence of high Epworth sleepiness scale scores in a rural population. *Can Respir J* 2012; 19: e10-e14.
16. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
17. Kang K, Park K-S, Kim J-E, et al. Usefulness of the Berlin questionnaire to identify patients at high risk for obstructive sleep apnea: a population-based door-to-door study. *Sleep Breath* 2013, DOI 10.1107/s11325-012-0767-2
18. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
19. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 283-295.
20. Fernandez-Mendoza J, Rodriguez-Muñoz A, Vela-Bueno A, et al. The Spanish version of the insomnia severity index: a confirmatory factor analysis. *Sleep Med* 2012; 13: 207-210.
21. Jiménez-Genchi A, Monteverde-Maldonado E, Nenclares-Portocarrero A, et al. Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos. *Gac Med Mex* 2008; 144: 491-496.
22. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, et al. Validación de la versión Española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422-427.
23. Polania Dussan IG. Validación Colombiana del cuestionario de Berlín para identificación de pacientes con síndrome de apnea del sueño. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Bogotá, Enero 2012.
24. Castillo PR, Kaplan J, Lin S-C, et al. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1345-1347.

25. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ, Castillo PR. Association between sleep quality and cardiovascular health: a door-to-door survey in rural Ecuador. *Environ Health Prev Med* 2014; 19: 234-237.
26. Snel J, Lorist MM. Effects of caffeine on sleep and cognition. *Prog Brain Res* 2011; 190: 105-117.
27. Rivera-Oliver M, Díaz-Ríos M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases. *Life Sci* 2014; 101: 1-9.
28. Hollingworth HL. The influence of caffeine alkaloid on the quality and amount of sleep. *Am J Psychol* 1912; 23:89-100.
29. Owens JA, Mindell J, Baylor A. Effect of energy drink and caffeinated beverage consumption on sleep, mood, and performance in children and adolescents. *Nutr Rev* 2014; 72: 65-71.
30. Keenan EK, Tiplady B, Priestley CM, Rogers PJ. Naturalistic effects of five days of bedtime caffeine use on sleep, next-day cognitive performance, and mood. *J Caffeine Res* 2014; 4: 13-20.
31. Robillard R, Bouchard M, Cartier A, et al. Sleep is more sensitive to high doses of caffeine in the middle years of life. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 688-667.
32. Luciano M, Zhu G, Kirk KM, Gordon SD, et al. "No thanks, it keeps me awake": the genetics of coffee-attributed Sleep disturbance. *Sleep* 2007; 30: 1378-1386.
33. Rétey JV, Adam M, Khatami R, et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 692-698.
34. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR. Caffeine intake has no effect on Sleep quality in community dwellers living in a rural Ecuadorian village (The Atahualpa Project). *Sleep Sci* 2016; 9: 35-39.
35. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
36. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 726-734.
37. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392-397.
38. Bagshaw SM, Stelfox HT, Johnson JA, et al. Long-term association between frailty and health-related quality of life among survivors of critical illness: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2015; 43: 973-982.
39. Ensrud KE, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al. Sleep disturbances and risk of frailty and mortality in older men. *Sleep Med* 2012; 13: 1217-1225.
40. Nobrega PV, Maciel AC, de Almeida Holanda CM, Oliveira Guerra R, Araujo JF. Sleep and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: a cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 605-612.
41. Ensrud KE, Blackwell TL, Redline S, et al. Sleep disturbances and frailty status in older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2085-2093.
42. Del Brutto OH, Mera RM, Sedler MJ, et al. The effect of age in the association between Frailty and poor sleep quality: a population-based study in community-dwellers (The Atahualpa Project). *J Am Med Direct Assoc* 2016; 17: 269-271.
43. Rolfsen DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35:526-529.
44. Fabricio-Wehbe SC, Cruz IR, Haas VJ, et al. Reproducibility of the Brazilian version of the Edmonton Frail Scale for elderly living in the Community. *Rev Lat Am Enfermagem* 2013; 21: 1330-1336.
45. Fabricio-Wehbe SC, Schiaveto FV, Vendrusculo TR, et al. Cross-cultural adaptation and validity of the "Edmonton Frail Scale – EFS" in a Brazilian elderly sample. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009; 17: 1043-1049.
46. Auyeung TW, Kwok T, Leung J, et al. Sleep duration and disturbances were associated with testosterone level, muscle mass, and muscle strength—A cross-sectional study in 1274 older men. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 630e1-630.e6.
47. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153: 139-152.
48. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA J Am Med Assoc* 2000; 284: 861-868.
49. Del Brutto OH, Mera RM, Ha JE, Gillman J, Zambrano M, Castillo PR. Dietary fish intake and sleep quality: a population-based study. *Sleep Med* 2016; 17: 126-128.
50. Kanda A, Matsui T, Ebihara S, et al. Periventricular white matter lesions and sleep alterations in older people. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 432-433.
51. Cheng C-Y, Tsai C-F, Wang S-J, et al. Sleep disturbance correlates with white matter hyperintensity in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry* 2013; 26: 158-164.
52. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Reduced cerebral blood flow and white matter hyperintensities predict poor sleep in heart failure. *Behav Brain Funct* 2013; 9: 42.
53. Ramos AR, Dong C, Rundek T, et al. Sleep duration is associated with white matter hyperintensity volume in older adults: the Northern Manhattan Study. *J Sleep Res* 2014; 23: 524-530.

54. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project). *Sleep Med* 2015; 16: 428-431.
55. Eguchi K, Hoshide S, Ishikawa S, et al. Short sleep is an independent predictor of stroke events in elderly hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 255-262.
56. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996; 36: 268-272.
57. Del Brutto OH, Mera RN, Zambrano M, Castillo PR. The Association between poor sleep quality and global cortical atrophy is related to age. Results from the Atahualpa Project. *Sleep Sci* 2016; 9: 147-150.
58. Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, et al. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology* 2014; 83: 967-973.
59. Winkelmann JW, Plante DT, Schoerning L, et al. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia. *Sleep* 2013; 36: 182-185.
60. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
61. Winkelmann JW. Is restless legs syndrome a sleep disorder? *Neurology* 2013; 80: 2006-2007.
62. Silber MH. Sleep-related movement disorders. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013; 19: 170-184.
63. Pereira JC Jr, Silva Neto JL, Pradella-Hallinan M. Restless legs syndrome in subjects with a knee prosthesis: evidence that symptoms are generated in the periphery. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1955-1999.
64. Pereira JC Jr, Pradella-Hallinan M, Lins Pessoa Hd. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 548-554.
65. Allen RP, Barker PB, Horská A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome. Increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 2013; 80: 2028-2034.
66. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134: 959-968.
67. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome – Theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 341-354.
68. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013; 14: 675-684.
69. Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Dis* 2001; 16: 577-578.
70. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, et al. Prevalence of restless legs syndrome among Native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1345-1347.
71. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* 2007; 9: 88-93.
72. Chen NH, Chuang LP, Yang CT, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 170-178.
73. Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, et al. Restless legs syndrome in a population of Northern Tanzania: a community-based study. *Mov Dis* 2010; 25: 596-601.
74. Eckeli AL, Gitaí LL, Dach F, et al. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Med* 2011; 12: 762-767.
75. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Zambrano M, Castillo PR. Prevalence of Willis-Ekbom disease in rural coastal Ecuador. A two-phase, door-to-door, population-based survey. *J Neurol Sci* 2014; 344: 139-142.
76. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132.
77. Castillo PR, Mera RM, Fredrickson PA, et al. Psychological distress in patients with restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease): a population-based door-to-door survey in rural Ecuador. *BMC Res Notes* 2014; 7: 911.
78. Gupta R, Lahan V, Goel D. A Study examining depression in restless legs syndrome. *Asian J Psychiatr* 2013; 6: 308-312.
79. Jhoo JH, Yoon IY, Kim YK, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2010; 74: 513-518.
80. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, et al. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 226-230.
81. Del Brutto OH, Zambrano M, Castillo PR. Poor reliability of Sleep questionnaires for the detection of Sleep disordered breathing in a rural setting (The Atahualpa Project). *Sleep Med* 2017; doi: 10.1016/j.sleep.2016.09.023.

82. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014; 8: 292-296.
83. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath* 2008; 12: 39-45.
84. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSA and normal matched control subjects. *Sleep* 2001; 24: 715-720.
85. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 242-247.
86. Kiernan TJ, Capampangan DJ, Hickey MG, et al. Sleep apnea and white matter disease in hypertensive patients: a case series. *Neurologist* 2011; 17: 289-291.
87. Kim H, Yun CH, Thomas RJ, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep* 2013; 36: 709-715.
88. Rostanski SK, Zimmerman ME, Schupf N, et al. Sleep disordered breathing and white matter hyperintensities in community-dwelling elders. *Sleep* 2016; 39: 785-791.
89. Lutsey PL, Norby FL, Gottesman RF, et al. Sleep apnea, sleep duration and brain MRI markers of cerebral vascular disease and Alzheimer's disease: the atherosclerotic risk in communities study (ARIC). *PLoS One* 2016; 11: e0158758.
90. Koo DL, Kim JY, Lim JS, et al. Cerebral microbleeds on MRI in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 65-72.
91. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project. *Sleep Med* 2017; 37: 10-12.