

## Cronobiología, sueño y depresión

### Autores

#### **Alexander Lyford-Pike**

Médico psiquiatra. Director del Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo. Miembro de la Sociedad de Psiquiatría del Hospital McLean de la Universidad de Harvard, Boston; ex Presidente de la Sociedad de Psiquiatría Biológica, Uruguay.

#### **Beatriz Quadrelli**

Médico psiquiatra. Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo, Uruguay.

#### **Bettina Fabius**

Médico psiquiatra. Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo, Uruguay.

#### **María Noel Oehninger**

Médico, residente de Psiquiatría, Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia:

Alexander Lyford-Pike

www.ipm.com.uy

### Resumen

*Luego de una actualización sobre diversos aspectos del ciclo vigilia-sueño, en el presente trabajo se analiza las consecuencias que tiene su alteración sobre el organismo. Además de las consecuencias neuroendócrinas y cardiovasculares, se hace especialmente hincapié en su efecto sobre el estado de ánimo, y la evidencia que surge sobre su vinculación con los episodios depresivos y trastornos bipolares. Finalmente, se establece, como elemento a tener en cuenta para la terapéutica de dicha patología, el uso de medicación que no solo actúe sobre los neuroreceptores, sino que también reestablezca un ordenado ciclo vigilia-sueño, como forma de evitar la cronificación y agravamiento de los trastornos anímicos.*

### Palabras clave

*Trastornos del sueño  
Cronobiología  
Depresión*

### Introducción

El sueño representa una nueva especialidad en medicina. Es creciente el interés mundial en estudiar y entender los procesos implicados en los trastornos del sueño.

El estudio de la patología del sueño es una de las áreas de mayor desarrollo en la medicina con aportes de base científica para la práctica clínica.<sup>1</sup>

El objetivo de este trabajo no es profundizar en lo ya conocido sobre el sueño, sino presentar nuevas vinculaciones entre los trastornos

### Summary

*After an update of different aspects about the sleep-wake cycle, in this article the consequences of its alteration over the human organism are analyzed. Besides the neuroendocrine and cardiovascular consequences, special emphasis is made on the effect it has on mood changes, and the evidence that arises from its association with depressive episodes and bipolar disorders. Finally, it is established, as an aspect to bear in mind for the treatment of such affections, the use of medication that not only has effect on neuroreceptors but also re-establishes the correct sleep-wake cycle, as a way of preventing the cronification and worsening of mood disorders.*

### Key words

*Sleep disorders  
Chronobiology  
Depression*

del sueño, la cronobiología y otras áreas de la medicina, así como también su vinculación con la génesis de los trastornos anímicos. En el último capítulo se comentan nuevos tratamientos.

Comprender los trastornos de la cronobiología y el sueño permite integrar y tratar diferentes patologías médicas. Por lo tanto, no representa solo un área de interés para los psiquiatras sino que, dada su alta comorbilidad con otras patologías, es también un tema de investigación y debate en otras especialidades médicas.<sup>1</sup>

En el sueño existe una reducción del estado de alerta y las respuestas a estímulos internos y externos son selectivas. En este proceso activo el significado del estímulo es interpretado por el sujeto, determinando que ocurra el despertar o no. Por ejemplo, el llanto del niño despierta a los padres, mientras que otro estímulo diferente y de la misma intensidad no lo logra.<sup>1</sup>

Se podría definir el sueño nocturno como una actividad cerebral periódica no consciente que abarca un tercio de la vida de las personas (400 minutos por día), intercalada con períodos de vigilia. Esta actividad cerebral se caracteriza por ser un proceso activo, donde nuevas redes neuronales entran en funcionamiento y determinan un nuevo estado del organismo, que se acompaña de reposo físico completo con hipotonía muscular y períodos de atonía.<sup>2</sup>

La secuencia de vigilia-sueño (V-S) subyace y modula todos los mecanismos biológicos que están implicados en la homeostasis de todo el organismo humano.<sup>3</sup> Esto explica la razón y la importancia de tener un sueño de características normales y que dediquemos 33 % de nuestra vida a estar en la fase del sueño.

Diversos estudios muestran que:

1. Entre el 30-40 % de las personas del mundo occidental reportan períodos ocasionales o intermitentes de trastornos del sueño.

2. El 10-15 % sufren de insomnio con sus consecuencias sobre la salud física y mental, esto es, en su calidad de vida.

3. Además, el 50 % de las personas mayores de 65 años presenta trastornos del sueño.<sup>2</sup>

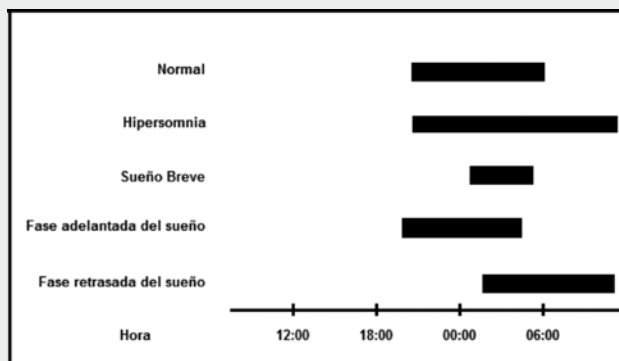
Podríamos decir que el sueño es una necesidad básica humana, un componente crucial para la sobrevivencia, tanto como respirar, ingerir una cantidad de líquido suficiente y tener una dieta adecuada (World Association of Sleep Medicine, WASM).

Durante las horas de sueño ocurre un complejo proceso de reorganización y restauración celular, que también es un elemento fundamental para la adquisición y aprendizaje de nuevas tareas.<sup>4</sup>

La duración total de sueño que una persona necesita para lograr un descanso apropiado y reparador varía de un sujeto a otro, y tiene cierta jerarquía la determinación genética. En el lactante, el tiempo de sueño es de 16 a 18 horas; los adolescentes requieren unas 9 horas de sueño; los adultos tienen una necesidad media de 7 a 8 horas; los ancianos, menos. A medida que aumenta la edad el sueño suele volverse más superficial y de más corta duración. En consecuencia, la cantidad de melatonina producida por nuestro cuerpo es cada vez menor a medida que envejecemos. Los niveles de melatonina declinan con los años, siendo un 90 % menor en las personas mayores de 70 años comparados con los adultos jóvenes.<sup>5</sup>

En la figura 1 se muestran los patrones de sueño.

Figura 1 | Patrones de sueño



Modificado de Shneerson JM, Sleep Medicine. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005.

## Ritmos biológicos

Todos los organismos vivos se rigen por relojes biológicos que permiten mantener un ritmo vital constante y estable, y adaptarse a los cambios día-noche que provoca la rotación de la tierra sobre su eje.<sup>6</sup> Uno de los más estudiados es el ciclo *circadiano* (del latín *circa*: alrededor, y *die*: día), con los cambios fisiológicos cíclicos que se producen en períodos de 24 horas, y que repercuten a nivel celular, parenquimatoso y en diferentes sistemas.

Son ejemplos de ritmos circadianos en humanos los siguientes:

- Hormonas: prolactina, hormona de crecimiento, insulina, cortisol, tirotropina (TSH: thyroid stimulating hormone), melatonina
- Sistema cardiovascular: presión sanguínea, frecuencia cardíaca, volemia y flujo; función muscular cardíaca y respuesta a hormonas
- Reactividad bronquial
- Función renal y formación de orina: volumen de orina (disminuye durante el sueño), electrolitos en orina
- Sistema inmune y funciones plasmáticas celulares
- Temperatura
- Actividad
- Estado de ánimo
- Concentración<sup>7</sup>

También existen otros ciclos como los *ultradianos*, que son los que ocurren en un período menor a 24 horas, como el sueño de lactantes y ancianos; y los ciclos *supradianos*, que son los que ocurren en un período mayor a 24 horas, como el ciclo menstrual.<sup>8</sup>

El ciclo circadiano está sujeto a sincronizadores internos y externos. La adenosina, importante sincronizador endógeno (como con la prostaglandina D2, el óxido nítrico y las citoquinas), es un neurotransmisor (purina) sintetizado en el cerebro por las glías, a partir de la degradación de aminoácidos.<sup>9</sup> Su ciclo es de aproximadamente 25 horas, y desempeña un papel muy importante como neuromodulador del sistema nervioso cen-

tral (SNC), a través de la interacción con sus receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>.<sup>10</sup> Su principal acción es de inhibición sobre la actividad neuronal, promoviendo el sueño a través de neuronas histaminérgicas, y su concentración aumenta mientras transcurren las horas de vigilia, creando una «presión de sueño» sobre el final de la jornada. Su acción es bloqueada por los diferentes tipos de metilxantinas (café, té, mate, chocolate, bebidas cola) que, al ser también purinas, se unen a los receptores, especialmente A<sub>2A</sub>, y estimulan la actividad neuronal por el aumento de la dopamina y del glutamato.<sup>9</sup>

Todos los sistemas de neurotransmisores relacionados con la promoción de la vigilia son inhibidos por la adenosina, incluyendo los sistemas monoaminérgico (serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina), glutamatérgico, orexinérgico y colinérgico ubicados en el tronco encefálico, el hipotálamo y el cerebro basal anterior.

Los sincronizadores ambientales o *zeitgeber* (estimulación solar, actividades sociales, comidas, luz ambiental) influyen en el reloj biológico interno.<sup>7</sup> La principal señal externa que permite ajustar el ritmo circadiano es el ciclo luz-oscuridad, que contribuye para estar despiertos o dormidos. Este ciclo luz-oscuridad actúa en el reloj biológico, que establece la cantidad de horas de sueño que se debe tener a lo largo de 24 horas. Es lógica esta influencia externa, dado que formamos parte de un complejo ecosistema solar-dependiente.<sup>11</sup>

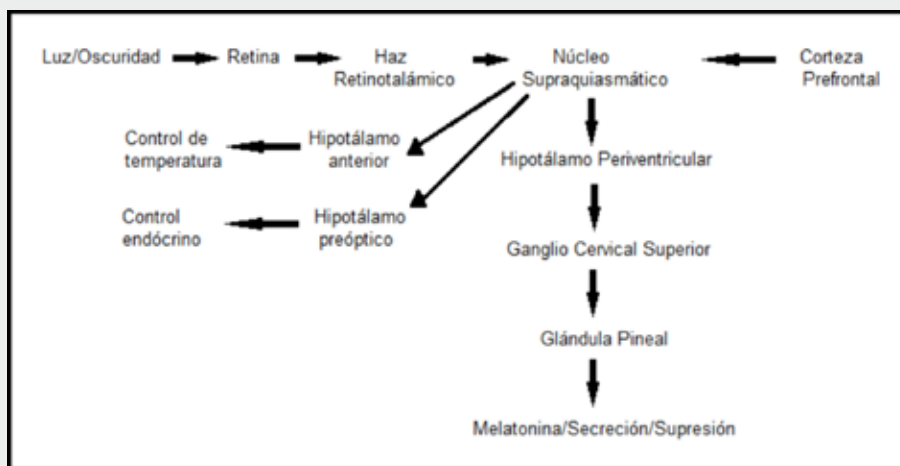
¿Cómo actúa el sol? La luz estimula el 4 % de las células de la retina fotosensibles a la longitud de onda lumínica, que envían una señal eléctrica al reloj biológico (núcleo supraquiasmático del hipotálamo) vía retinohipotalámica, que, a su vez, manda una señal a la glándula pineal para que produzca la síntesis de melatonina y se almacene. Con la disminución de la luminosidad al final del día se dispara un nuevo mensaje desde la retina hacia el reloj biológico, que le indica a la glándula pineal el inicio de la liberación de melatonina, almacenada durante el período de luz. El incremento vespertino en la secreción

de melatonina se encuentra asociado con el desencadenamiento del sueño,<sup>5</sup> y tiene su punto máximo entre las 2 y las 6 de la mañana<sup>12</sup> (figuras 2 y 3).

### Síntesis y funciones de la melatonina

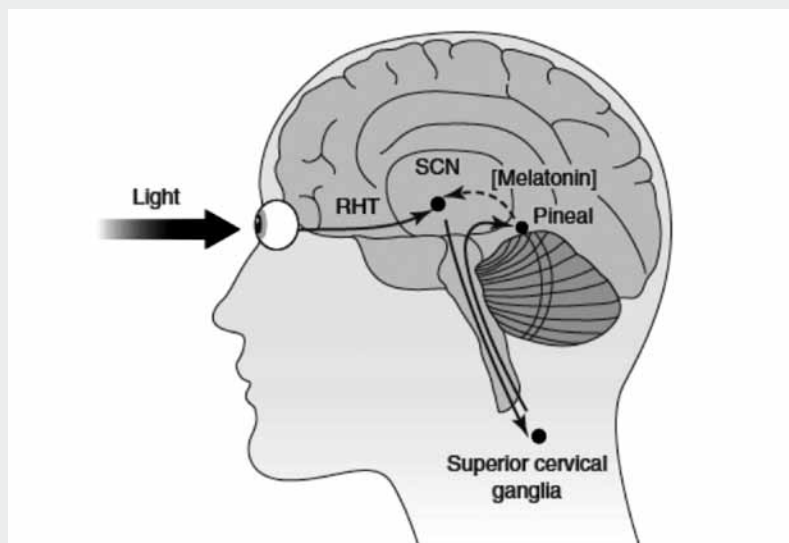
El ingreso del triptófano, aportado por la dieta, al líquido cefalorraquídeo (LCR) lleva

Figura 2 | Vías nerviosas implicadas en el control de los ritmos biológicos



Modificado de Shneerson JM, Sleep Medicine. Massachusetts, op. cit.

Figura 3 | Vías nerviosas implicadas en el control de los ritmos biológicos



Modificado de «Circadian rhythm sleep disorders», in: Berry R: Fundamentals of sleep medicine. Chap. 26, Ed. Elsevier; 2012, p. 516.

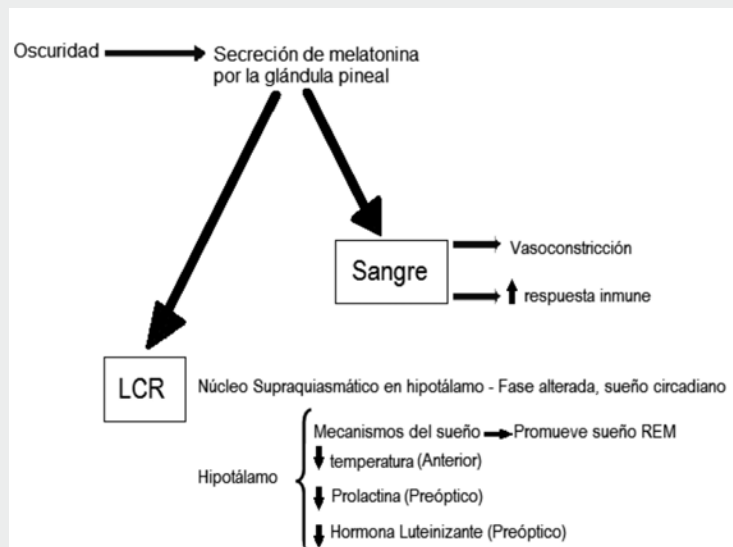
a la síntesis de serotonina que, a su vez, por medio de la enzima N-acetiltransferasa, se convierte en melatonina. Esta síntesis está incrementada por la ingesta de triptófano por vía oral y vitamina B6, coenzima del triptófano. Es liposoluble y es liberada por la glándula pineal que se encuentra por fuera de la barrera hematoencefálica, distribuyéndose rápidamente a nivel del líquido cefalorraquídeo y el torrente sanguíneo, evidenciándose una concentración mayor a nivel de las áreas periventriculares cerebrales, que a nivel sistémico (figura 4). Presenta una vida media de 30 a 45 minutos y es inactivada convirtiéndose en 6-hidroximelatonina. El pico de secreción ocurre entre las 3:00 y las 5:00 a. m., 4 horas antes de despertar en el joven y 3 horas en las personas de mayor edad.<sup>5</sup>

Tiene diversas funciones en nuestro organismo junto con el efecto regulador de los diversos ciclos circadianos; es un neuroprotector por su efecto antioxidante al neutralizar los radicales libres de oxígeno, y protege así contra el alzhéimer.<sup>12</sup> Estimula el sistema in-

mune aumentando las células *natural killers* que tienen actividad sobre los tumores y las células infectadas por virus; estimula el aumento de los linfocitos T, previniendo además la apoptosis de estos. Antagoniza la respuesta inmunosupresora de los corticoides a través de las citoquinas. Ayuda en la fijación de los conocimientos recientes al actuar sobre el hipocampo.<sup>5</sup> Está implicada en el crecimiento y proliferación celular, con un control sobre los genes que regulan los ritmos biológicos, el crecimiento celular y la síntesis proteica, y su disminución podría tener relevancia en el descontrol y desarrollo de los tumores malignos. El control genético a nivel celular de los ritmos biológicos y las proteínas que produce determinan una variación diurna en el crecimiento celular y proliferación de varios tejidos relevantes en el desarrollo de tumores malignos.<sup>1</sup>

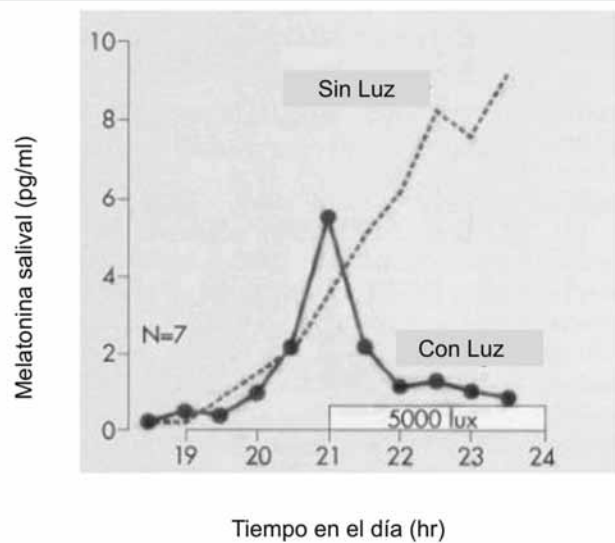
La melatonina es inhibida por betabloqueantes, cafeína, benzodiazepinas y antiinflamatorios no esteroideos, y la luz tanto solar como artificial (figura 5).<sup>5</sup>

Figura 4 | Efectos de la secreción de melatonina



Modificado de Shneerson JM, Sleep Medicine. Massachusetts, op. cit.  
REM: rapid eye movement (movimiento ocular rápido)

Figura 5. Variación de la concentración de la melatonina salival, con y sin luz



En línea punteada se observa cómo va aumentando la melatonina en el transcurso de la noche. En la línea continua se observa cómo un estímulo de lámparas de 5000 lux (luz en horas de la tarde) suprime la secreción de melatonina (modificado de Wirz-Justice A. How to measure circadian rhythms in humans. *Medicographia* 2007; 29(1):88).

## Arquitectura y fisiología del sueño

Para estudiar el sueño los científicos se valen de la polisomnografía (PSG), que es un registro continuo de los cambios que ocurren en las diferentes variables fisiológicas: electroencefalograma (EEG), electromiograma, electrocardiograma (ECG); movimientos respiratorios, presión arterial (PA), y presión parcial de oxígeno (PPO<sub>2</sub>), movimientos torácico y abdominal.<sup>13</sup>

En 1968 A. Rechtschaffen y A. Kales publicaron un manual de clasificación del sueño en diferentes etapas:

El registro del sueño se divide en 2 etapas: sueño de ondas lentas (frecuencia delta) o sueño NREM (nonrapid eye movement) y sueño de ondas rápidas o sueño REM (rapid eye movement).<sup>14</sup>

El sueño NREM a su vez se divide en 4 etapas: I, II, III, y IV. De estas, la I y la II corresponden al sueño lento ligero, y las III y IV corresponden al sueño lento profundo.

El **estadio I** comprende aproximadamente un 5 % del tiempo total del sueño, y corresponde al adormecimiento. Se caracteriza por la aparición de ondas lentas (ondas theta) en el EEG, movimientos oculares lentos, y tono muscular intermedio o débil. La atención está disminuida; sin embargo, el menor sobresalto lleva al individuo al estado de vigilia.<sup>4</sup> Sueño superficial.

El **estadio II** es el más largo; corresponde más o menos al 50 % del tiempo total del sueño.<sup>1</sup> Las ondas del EEG son ondas lentas, al igual que en el estadio I, pero se sobreagregan los husos de sueño y complejos K,<sup>15</sup> que son elementos particulares de esta etapa. El tono muscular es débil y no se detectan movimientos oculares.<sup>4</sup> Sueño de profundidad intermedia.

Los **estadios III y IV** corresponden al 13 al 25 % del tiempo total del sueño, dependiendo de la edad. Se caracterizan por la presencia de ondas delta en el EEG. Si estas ocupan menos del 20 % del trazado, estamos en el estadio III, y si ocupan más del 20 %, en el

estadio IV. Durante estas fases el tono muscular es débil y no existe ningún movimiento. Además ocurre una disminución de la PA, de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, y de la temperatura corporal y cerebral. Es de destacar que el sonambulismo y los terrores nocturnos infantiles se dan en estas dos etapas. Asimismo, en estas etapas ocurre un aumento de la síntesis de la hormona del crecimiento, somatotropina (STH), secretada por la hipófisis anterior o adenohipófisis; aumento de la hormona luteinizante y aumento de la prolactina, hormona secretada por la hipófisis que presenta su pico de secreción máxima durante la noche y luego comienza a descender en la hora que sigue al despertar<sup>16</sup>. Etapas de sueño profundo.

Actualmente existe una nueva clasificación de la arquitectura del sueño que es del año 2005, que está sustituyendo progresivamente

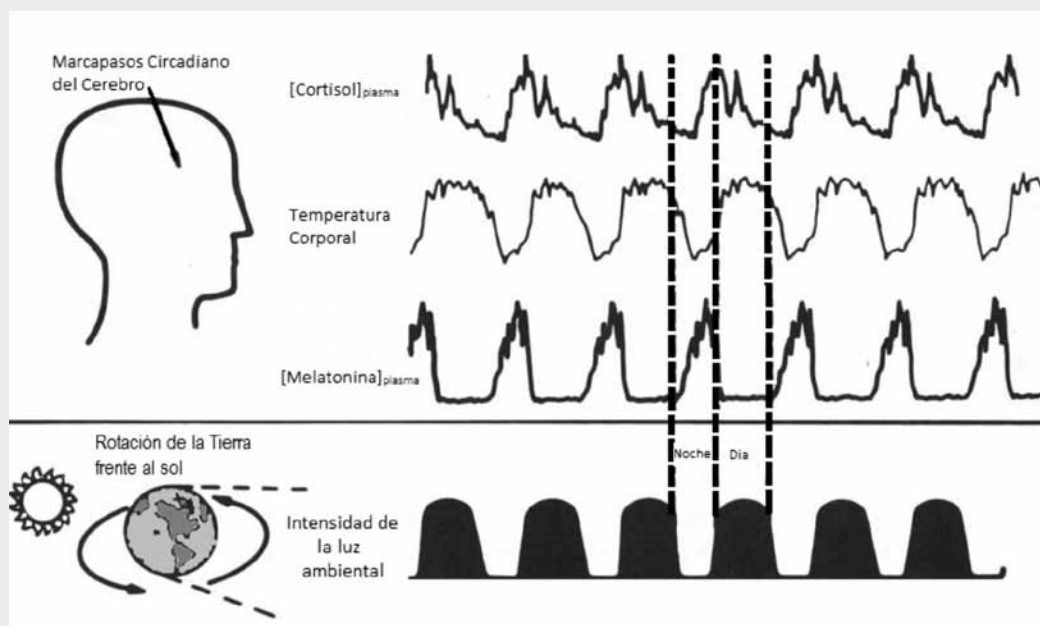
a la anterior (American Academy of Sleep Medicine, AASM).

Existen también numerosos indicios que sugieren que la síntesis de neurotransmisores vinculados al sistema límbico relacionados con el estado de ánimo y que promueven el despertar e inhiben el sueño REM se da también en estas etapas.

El sueño REM o paradójico ocupa el 20 % del tiempo de sueño. El EEG muestra ondas en diente de sierra (parecidas al estado de vigilia); el tono muscular está abolido y se observa movimientos oculares rápidos (que dan nombre a esta etapa). Este es el período de los ensueños.

Durante el sueño normal ocurren numerosas modificaciones de distintos parámetros biológicos, como ya hemos dicho: temperatura corporal y niveles de ciertas hormonas.<sup>17</sup> (figura 6) Esto es lo que ocurre con la prolactina, hormona secretada por la hipófisis. Esta presenta su

Figura 6. Relación entre la temperatura, el cortisol y la melatonina



Modificado de Goodwin FK, Jamison KR. Sleep and biological rhythms. In: Manic depressive illness, 1990. Con autorización de Oxford University Press, Estados Unidos (License number 3177110689932)

pico de secreción máxima durante la noche y luego comienza a descender en la hora que sigue al despertar.<sup>17</sup>

La temperatura corporal baja aproximadamente 1 °C, y alcanza su valor mínimo a las 5 de la madrugada. Cuando se alteran las etapas del sueño, la temperatura no baja lo suficiente, por lo que el cerebro sufre un proceso similar al del motor de un automóvil cuyo radiador no funciona: se produce un sobrecalentamiento.<sup>8</sup> Esto es muy común en las personas con depresión. En la vida normal, algo parecido a esto nos sucede en las noches de verano muy calurosas, cuando nos despertamos por la mañana sin haber descansado bien y un tanto embotados, por no haber disminuido la temperatura corporal.

## Comorbilidad

### Insomnio y depresión

Se define el insomnio primario o idiopático como de causa desconocida y el insomnio secundario como asociado a otras patologías médicas.

Diversos estudios internacionales han observado la implicancia de los trastornos de la cronobiología del sueño tanto a nivel psiquiátrico como en otras especialidades.

En un grupo de personas entre 15 y 100 años el insomnio precedía a la depresión en un 40 % de los casos, mientras que en el 22 % de la muestra ambas patologías se manifestaban a la vez.<sup>18</sup>

Un estudio realizado en un grupo de adolescentes encontró que en el 69 % de los casos el insomnio precedía a la depresión, mientras que el trastorno de ansiedad precedía al insomnio en el 73 % de los casos.<sup>19</sup>

Un estudio realizado por Goldstein et al. publicado en el 2008, con una muestra de adolescentes que cometieron suicidio, demostró altos índices de insomnio en la semana

anterior a su fallecimiento, con respecto al grupo control.<sup>20</sup>

Un trabajo publicado en Alemania concluyó que 22 % de los entrevistados insomnes tenía una pobre calidad de vida, comparado con un 3 % de personas sin ningún trastorno del sueño.<sup>21</sup>

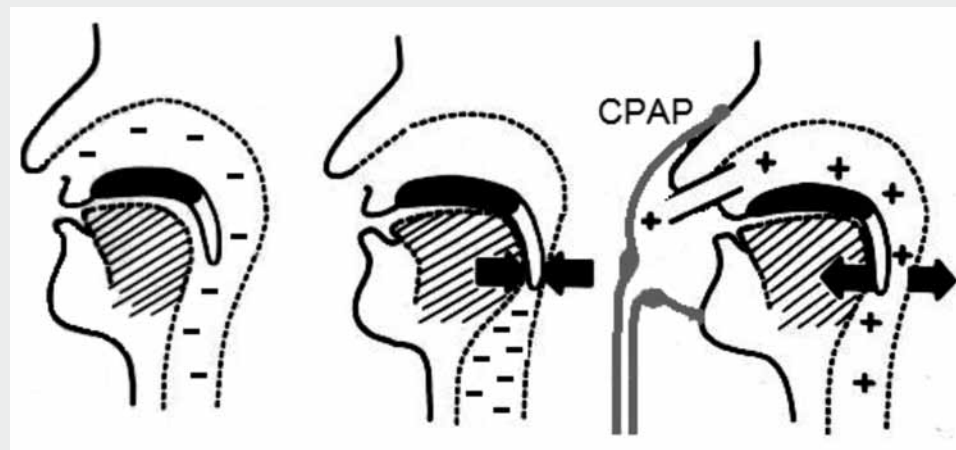
Con respecto al ausentismo laboral en pacientes insomnes, un trabajo publicado por Simon y su equipo comprobó que el insomnio se duplicaba en pacientes con ausentismo laboral frente al grupo control.<sup>22</sup>

Además, en la práctica clínica es cada vez más frecuente encontrar pacientes, especialmente adolescentes, con privación crónica del sueño, por ejemplo, por el uso de las redes sociales, que los lleva a acostarse pasada la medianoche. En los adolescentes esto resulta de más impacto, porque no solo se altera la calidad sino también la cantidad de sueño, ya que un alto porcentaje debe concurrir a la mañana siguiente a clase. Es de conocimiento en la neurofisiología que los adolescentes menores de 18 años deben dormir por la noche al menos 9 horas. Esta falta de sueño no solo les puede producir un gran cansancio, con dificultades en la concentración y el consecuente descenso en el rendimiento escolar, sino que además puede provocar un síndrome amotivacional que predispone al consumo de drogas y alcohol.

Iniciar el sueño pasadas las 00:00 horas provoca una disminución de las etapas III y IV, ya que estas son más frecuentes entre las 22:00 y la 01:30 horas, aproximadamente, con la consiguiente alteración en la biología de los neurotransmisores, hecho que es especialmente evidente en los episodios de *burnout* (síndrome de agotamiento laboral o fatiga laboral crónica). En mucho menor medida, todos experimentamos en nuestra vida diaria los efectos al día siguiente de habernos acostado después de las 3:00 o 4:00 de la mañana.



Figura 7



Modificado de Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 317:862-865.

### Trastorno del sueño y patología cardiovascular

En el trabajo de Schwartz et al. se demostró que la posibilidad de patología coronaria aumentaba en pacientes con trastornos del sueño (1.5 a 3.9 odd ratio).<sup>23</sup>

En esa misma línea, un estudio publicado en el año 2002 demostró que en hombres la falta de sueño triplicaba el riesgo de muerte por patología coronaria.<sup>24</sup> Una investigación publicada en el año 98 observó un aumento de la probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca y artrosis de cadera en pacientes que presentaban insomnio.<sup>25</sup> Otro estudio en el año 2006 mostró el impacto del insomnio en la etiología de los trastornos metabólicos como la diabetes.<sup>26</sup>

Un estudio publicado en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, en el 2008, podría darnos una pista de la posible vinculación de la patología cardiovascular con el insomnio, dado que demostró que la disminución de las horas de sueño provocaba un aumento de la calcificación de las arterias coronarias.<sup>27</sup> Es frecuente hallar en los pacientes insomnes la proteína C reactiva (PCR) elevada, y estudios recientes sugieren que la

PCR es un factor importante en aterosclerosis y enfermedad coronaria.<sup>28</sup> La PCR produce una adhesión sobre las células endoteliales y favorece la producción de quimiocinas que están implicadas en patogénesis de la aterosclerosis.<sup>28, 29</sup>

Se ha encontrado que los insomnes tienen un incremento del metabolismo de todo el organismo comparado con personas que tienen una estructura del sueño normal,<sup>30, 31</sup> y eso provocaría un desgaste fisiopatológico. Esto se atribuye a un predominio del sistema simpático sobre al parasimpático, que desequilibra la homeostasis del ciclo.

### Otras patologías que afectan el sueño

#### Síndrome de apneas-hipoapneas obstructivas del sueño (SAHOS)

El síndrome de apneas-hipoapneas obstructivas del sueño (SAHOS) se define como episodios repetidos de pausas respiratorias prolongadas (10 segundos o más) durante el sueño que ocurren debido a una alteración

anatómico-funcional de la faringe que la lleva al colapso, usualmente asociado con reducción de la saturación de oxígeno, y somnolencia diurna.<sup>32</sup> El tono de los músculos de la vía aérea superior en los ciclos respiratorios de un paciente en estado de vigilia previene el colapso de la faringe que tiende a ocurrir durante la inspiración, debido al desarrollo de una presión negativa intratorácica (PNIT). Sin embargo, durante el sueño ocurre una relajación de la musculatura de la base de la lengua y del paladar blando, que lleva a que en el momento de la inspiración al producirse la presión negativa intratorácica estos sean succionados contra la pared posterior de la faringe, provocando su cierre parcial o total. Este colapso de la vía aérea produce una resistencia al flujo aéreo y como consecuencia, el ronquido. La utilización de instrumentos que introduzcan presión positiva a la vía aérea superior revierte la presión transmural negativa, lo que evita el colapso de la faringe (continuous positive air pressure, CPAP, presión positiva continua en la vía aérea) (figura 7).

Se clasifica el SAHOS de acuerdo con el número de eventos respiratorios que ocurren durante la noche. Un índice de apneas-hipoapneas (IAH) hasta 5 eventos se considera normal, de 5 a 15, leve; entre 15 y 30 es moderado, y si el IAH es mayor de 30 el síndrome es grave.<sup>32</sup> La prevalencia de un IAH se ha estimado en el 24 % en hombres y el 9 % en mujeres.<sup>32</sup>

Para algunos autores el síndrome de apneas-hipoapneas obstructivas del sueño es el extremo final de un proceso que comienza con el ronquido simple, y de acuerdo con el momento evolutivo en que sea diagnosticado serán las manifestaciones clínicas y la severidad del cuadro.<sup>24, 25</sup> Autores como Nieto<sup>32</sup> sostienen que el SAHOS está directamente relacionado con la hipertensión.

El IAH aumenta con la edad y especialmente en las mujeres después de la menopausia; se destaca el aumento en personas obesas y de cuello ancho. Además de la somnolencia diurna característica, son comunes las alteraciones cognitivas, la irritabilidad y los

cambios de ánimo.<sup>32</sup> El diagnóstico se realiza en las unidades o laboratorios para estudio de las patologías del sueño y se utiliza como método diagnóstico la polisomnografía (PSG).

El SAHOS lleva a un aumento importante de los microdespertares y *arousals*, que consisten en una activación de la corteza cerebral por un aumento de la presión de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>), y se acompaña de un ronquido brusco, irregular muy marcado, durante la inspiración después de la pausa apneica. Su magnitud suele ser tal que despierta al compañero de habitación. De esta manera se produce una fragmentación del sueño con disminución de las etapas profundas III y IV, con la alteración consecuente en la síntesis de los neurotransmisores, hormona del crecimiento, cortisol, hormonas tiroideas, etc.<sup>33, 34</sup> El fenómeno del *arousal* provoca una fuerte estimulación simpática que altera el tono lento, parasimpático propio de la noche con efectos en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, y produce, entre otros, un aumento de la PA, la frecuencia cardíaca y del cortisol.

El CPAP suele ser el tratamiento de elección para esta patología. También ha demostrado ser eficaz el dispositivo de avance mandibular (DAS)<sup>28</sup> (figura 7).

Numerosos trabajos que muestran la comorbilidad entre SAHOS y depresión han hallado una mejoría de esta última cuando se coloca el CPAP.<sup>16, 32, 35</sup>

### Síndrome de piernas inquietas (SPI)

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno del movimiento que se caracteriza por sensaciones desagradables en extremidades inferiores que llevan a la imperiosa necesidad de moverlas; ocurre en reposo y tiene un ritmo circadiano, siendo de preferencia nocturna.<sup>34</sup> Puede ser de origen idiopático o secundario a enfermedades médicas, con una prevalencia entre el 10 % y el 15 % de la población general.<sup>34</sup> Altera la calidad del sueño, al retardar su conciliación y provocando múltiples microdespertares no conscientes que

llevan a una importante fragmentación del sueño, que impide, como en el SAHOS, llegar a las etapas profundas del sueño, III y IV, con toda la alteración ya relatada. El diagnóstico se hace por polisomnografía (PSG). Es común que los pacientes relaten que al despertar se encuentren con las sábanas «arrolladas».

En el caso del SPI idiopático se ha encontrado un componente hereditario autosómico dominante.<sup>34</sup>

En la forma secundaria a patología médica se destacan:

- Uremia
- Deficiencia de hierro con o sin anemia
- Embarazo
- Diabetes
- Neuropatía periférica
- Parkinsonismo

La etiopatogenia del SPI aún no está aclarada; sin embargo, hay consenso en atribuirlo a un trastorno del sistema nervioso central de tipo funcional y que involucra la transmisión dopaminérgica a nivel subcortical y especialmente medular.<sup>34</sup>

En cuanto al tratamiento, puede haber mejorías con clonazepam, pero el tratamiento de elección suele ser el pramipexole, en dosis de 0,125 a 1,50 mg.

## Efectos de la privación del sueño

Existen numerosos efectos de la privación del sueño sobre el organismo. Uno es el efecto sobre la piel, por ejemplo. La disminución de las horas de sueño *reduce la secreción de estrógenos*, hormonas que ayudan a mantener la piel humectada y con la textura adecuada. Esto trae una pérdida de colágeno y, como consecuencia, la piel adquiere características de envejecimiento como las arrugas o la laxitud.<sup>35</sup>

Es frecuente encontrar un aumento del peso en los pacientes insomnes, con el síndrome insulino-resistente y una mayor incidencia de diabetes tipo II.<sup>36</sup> La razón podría deberse

a una disminución de la leptina, la llamada hormona de la saciedad, secretada por los adipocitos, y también a una disminución de la adiponectina que también interviene en el metabolismo de los glúcidos.<sup>37</sup>

La adiponectina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo, a la cual se le ha atribuido un rol antidiabético, antiinflamatorio y antiaterogénico, y cuya secreción disminuye frente a valores elevados de prolactina y somatotrofina (STH).<sup>37</sup> Se observan niveles reducidos de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a una disminución de la sensibilidad a la insulina, con disminución de la respuesta de las células beta. Algunos ejemplos son: obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y síndrome metabólico. En estudios clínicos, la administración periférica de adiponectina produce una disminución de peso y de los niveles de grasa corporal, debido al aumento del gasto de energía así como al aumento de la oxidación de ácidos grasos.<sup>37</sup>

Con relación a la obesidad y el buen descanso, un estudio de la Universidad de Chicago demostró que la restricción de sueño está asociada a una desregulación del sistema neuroendócrino que controla el apetito y lleva a un aumento de este con especial ingesta de carbohidratos, con el resultado del aumento de peso. Este desbalance sería producto de la disminución de leptina con aumento de la ghrelina, hormona encargada del aumento del apetito.<sup>38</sup>

Dormir menos de 6 horas disminuye la cantidad de hormonas de la saciedad, lo que causa aumento del apetito, con aumento de la ingesta, y, a su vez, una elevación de la ghrelina, la alteración de la precisión de la señal al cerebro de las necesidades calóricas, y una percepción interna alterada de la necesidad energética.

Se ha visto que durante la noche la concentración sanguínea de esta disminuye, lo que suele verse asociado frecuentemente a accidentes laborales, por una capacidad productiva menor.<sup>39</sup>

Como se mencionó, hay indicios de que la síntesis de neurotransmisores del sistema límbico se relaciona con las etapas III y IV del sueño.<sup>40-42</sup> El sistema límbico es el responsable material, a través de sus neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina, de la energía, el estado de ánimo, la voluntad, el manejo de las emociones, la impulsividad, la concentración, la memoria, el sueño, el apetito y la libido sexual del individuo. Cuanto más alteradas están las fases del sueño, mayor suele ser la gravedad del episodio depresivo, medido por la escala de Hamilton (HAM-D).<sup>43</sup>

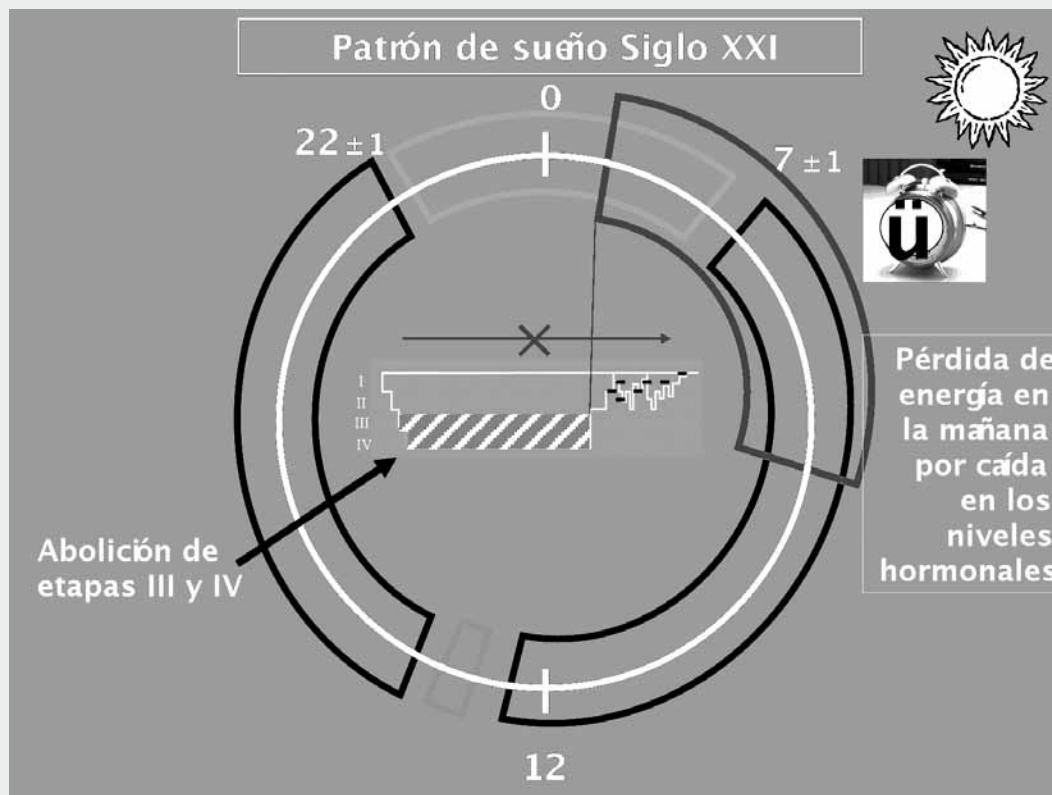
Hace un siglo las personas dormían dos horas más. Hoy con el patrón de sueño del siglo XXI las personas tienden a acostarse después de la medianoche, disminuyendo las horas de sueño, con todas las consecuencias que hemos visto.

Además, se altera la arquitectura normal del sueño: disminuyen las etapas III y IV porque estas no se desplazan, quedando un predominio de las etapas I y II<sup>13</sup> (figura 8).

Esto es especialmente crítico en los jóvenes. Una encuesta realizada en 1.600 personas en Estados Unidos mostró:

- 80 % de los jóvenes entre 11 y 17 años no duerme 9 horas,
- 45 % duerme menos de 8 horas,
- 30 % se duerme en clase,
- 50 % de los que tienen libreta de conducir tiene somnolencia mientras conduce y
- 90 % de los padres desconoce la falta de sueño de sus hijos (National Sleep Foundation).

Figura 8. Patrón de sueño siglo XXI



Lyford-Pike A, Quadrelli B, Lea Plaza A, Prunell D. Insomnio: una amenaza oculta. Biomedicina 2006; 2(1):4-14.

## Relación entre cronobiología, depresión y nuevos tratamientos

Cuando se altera la cronobiología ocurren una serie de cambios importantes:

- alteración de los niveles de melatonina;
- no se produce el descenso de la temperatura en la noche;
- aumento del cortisol y
- disminución del factor neurotrófico del cerebro (BDNF), responsable de la neurogénesis.<sup>43</sup>

Estas cuatro variables están reguladas por genes circadianos ubicados mayoritariamente en el núcleo supraquiasmático. Por una parte, se ha podido establecer una correlación en la transcripción disminuida de estos genes (*Bmal1*; *Clock*; *Per-Cry*) y la presencia de estados depresivos.<sup>43</sup> Por otra, se ha podido constatar cómo influyen en estos genes factores externos como los patrones de comidas y bebidas, la actividad social, y la luminosidad ambiental, que actúa a través de la melatonina.<sup>43</sup>

La luz, como se vio, es el principal regulador externo sobre estos genes por medio de la melatonina, que estimula los receptores MT1 y MT2 ubicados preferentemente en el núcleo supraquiasmático. Desde el punto de vista clínico las alteraciones en la concentración de melatonina y su acción sobre el núcleo supraquiasmático producen tres patrones de sueño que llevan a trastornos neuropsiquiátricos:

1. Un adelantamiento precoz de la fase del sueño, que lleva consecuentemente al insomnio de mantenimiento;
2. un retraso de la fase del sueño que lleva a un insomnio de conciliación, con un posterior retraso de la fase de vigilia, y la imposibilidad de un comienzo de la actividad diurna normal; y
3. un sueño intermitente, con múltiples despertares.<sup>41</sup>

En el caso del punto 2, cuanto mayor es el retraso del inicio de la fase de sueño, más

retrasada se encuentra la secreción de melatonina y mayor es la gravedad del episodio depresivo, medido por la escala de Hamilton.<sup>43</sup>

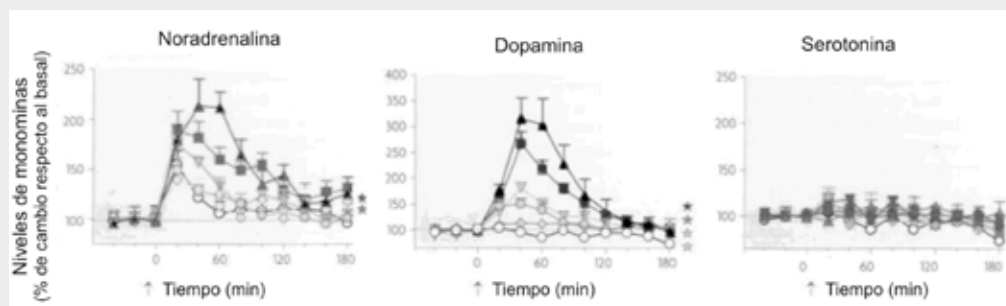
Estos hallazgos explican el interés de la investigación en producir sustancias como la melatonina que resincronizan el ciclo circadiano. Así, han aparecido la melatonina sintética, las sustancias melatonino-símil, como la agomelatina, el ramelteon y el tasimelteon (estos dos últimos aún en fase de estudio y aprobación), que logran dicho objetivo. Estos mismos efectos se consiguen con la luminoterapia, que además provoca una acción antidepresiva, más marcada en las depresiones estacionales.<sup>41</sup>

El agonista melatoninérgico ramelteon ha sido aprobado en Estados Unidos de Norteamérica y Japón para su uso clínico en el tratamiento del insomnio primario y comórbido acompañado de un aumento de la latencia para el comienzo del sueño. En cambio, el tasimelteon aún se encuentra en estudio (fase II). Es importante destacar que a diferencia de lo ocurrido con los agonistas alostéricos del receptor benzodiazepínico de primera (flunitrazepam, midazolam) y segunda (zolpidem, eszopiclona) generación, las agencias gubernamentales de dichos países han permitido su uso por tiempo ilimitado.

Pero de las sustancias mencionadas solo la agomelatina presenta, además de su efecto cronobiotrófico, una acción ansiolítica y antidepresiva en el corto plazo.<sup>41</sup>

La función antidepresiva se logra por su acción antagonista sobre los receptores 5HT<sub>2c</sub> que lleva al aumento de la concentración de la noradrenalina en la corteza prefrontal y en el hipocampo, y de la dopamina en la corteza prefrontal,<sup>41, 43</sup> no teniendo una acción serotoninérgica<sup>44</sup> (figura 9).

**Figura 9. Aumento de la concentración de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal en cobayos, por la estimulación de agomelatina**



Se mantiene incambiada la concentración de serotonina. Modificado con autorización de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(8):628-642.

La acción antagonista 5TH2c tiene un efecto ansiolítico, al inhibir la liberación de glutamato y produce sinérgicamente con la estimulación MT1 y MT2 un aumento de las etapas profundas del sueño.<sup>43</sup> Además su acción sobre el núcleo supraquiasmático induce la neurogénesis, el aumento del BDNF y una normalización de la curva del cortisol, que también está hablando de su acción ansiolítica.

Se está ante un grupo nuevo de sustancias que tienen la particularidad de estimular de una manera más global, que producen efectos tan importantes en los pacientes con depresión como la resincronización del ciclo circadiano. Dada la especificidad de su acción, tienen pocos efectos secundarios tanto a nivel de la sexualidad como digestivo, así como de abstinencia a su discontinuidad. Esto mejora la neurogénesis y el neurotrofismo cerebral, además de los efectos antidepressivo y ansiolítico ya mencionados. Al ser marcadamente su acción noradrenérgica y dopaminérgica tienen un perfil de acción más claro sobre las depresiones mayores que sobre las atípicas reactivas, aunque en estas últimas pueden ser agregados como medicamentos para mejorar las agujas del reloj circadiano, pues producen

efectos notorios en el largo plazo. No hay bibliografía que demuestre estas hipótesis.

Por último, se plantea, al igual que Kupper, que estas drogas serán muy útiles en los pacientes con enfermedad bipolar, dada la importancia en estos casos del trastorno del ciclo circadiano como disparadores de la depresión y de la euforia.<sup>43</sup> Además, se puede afirmar que en todo episodio depresivo en que no se haya reestablecido el ciclo circadiano, por más que haya una mejoría clínica, es muy probable su recaída. Para un correcto reestablecimiento del ciclo circadiano son de capital importancia las medidas de higiene del sueño<sup>13</sup> además de la medicación.

### Referencias bibliográficas

1. **Shneerson JM.** *Sleep Medicine.* Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005, pp. 1-123.
2. **Olivera W.** *Trastornos del sueño en atención primaria.* Taller de actualización Gautier; 2004.
3. **Pedemonte M.** *Fisiología cardiovascular y respiratoria durante el sueño.* En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti

- RA, Tufik S. Medicina del sueño. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 43-50.
4. **Wikinski S, Jufe G.** El tratamiento farmacológico en psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2005, pp. 251-264.
  5. **Shneerson, JM.** Sleep Medicine. Massachusetts, op. cit., pp. 34-37.
  6. **Pedemonte M.** La información sensorial y su relación con los ritmos biológicos de la vigilia y el sueño y theta del hipocampo. *Actas de Fisiología* 2000; 6:71-92.
  7. **Golombek D.** Cronobiología del ciclo sueño-vigilia. En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti RA, Tufik S. Medicina del sueño. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo 2008, pp. 62-71.
  8. **Goodwin FK, Jamison KR.** Sleep and biological rhythms in manic depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990, pp. 541-571.
  9. **Fredholm BB.** Brain adenosine and the actions of caffeine. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21Suplement 3:183.
  10. **Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J.** International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 53(4):527-52.
  11. **Reid KJ, Burgess HJ.** Circadian rhythm sleep disorders. *Prim Care Clin Office Pract* 2005; 32:449-473.
  12. **Cardinali D.** Melatonina: fisiología y aplicaciones clínicas. En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti RA, Tufik S. Medicina del sueño. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 74-80.
  13. **Lyford-Pike A, Quadrelli B, Lea Plaza A, Prunell D.** Insomnio: una amenaza oculta. *Biomedicina* 2006; 1(2):4-14.
  14. **Kaplan HI, Sadock B, Grebb AJ.** Synopsis of psychiatry, 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994, pp. 699-716.
  15. **Monti J.** Primary and secondary insomnia: prevalence, causes and current therapeutics. *Curr Med Chem. CNS Agents* 2004; 4:119-137.
  16. **Nahon JP, Hedouin M.** El sueño, monografía. Publ. Rhône-Poulenc; 1988, pp. 5-57.
  17. **Shneerson JM.** Sleep Medicine. Massachusetts, op. cit., pp. 22-36.
  18. **Ohayon MM, Roth T.** Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatry Res* 2003; 37:9-15.
  19. **Johnson EO, Roth T, Breslau N.** The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatry Res* 2006; 40:700-8.
  20. **Goldstein TR, Bridge JA, Brent DA.** Sleep disturbance preceding completed suicide in adolescents. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:84-91.
  21. **Hajak G.** SINE Study Group. Study of insomnia in Europe. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:49-56.
  22. **Simon GE, VonKorff M.** Prevalence, burden and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1417-23.
  23. **Schwartz S, McDowell AW, Cole SR.** Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999; 47:313-33.
  24. **Mallon L, Broman JE, Hetta J.** Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002; 251(3):207-16.
  25. **Katz DA, McHorney CA.** Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998; 158:1099-107.
  26. **Ancoli-Israel S.** The impact and prevalence of chronic insomnia and other sleep disturbances associated with chronic illness. *Am J Manag Care* 2006; 12:S221-9.
  27. **King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, et al.** Short sleep du-

- ration and incident coronary artery calcification. *JAMA* 2008; 300(24):2859-2866.
28. **Nigro C.** Tratamiento del síndrome apnea-hipopnea del sueño con presión positiva en la vía aérea. En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti RA, Tufik S. *Medicina del sueño*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 151-172.
  29. **Yudking JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V.** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
  30. **Bonnet MH, Arand DL.** Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev* 1997; 1:97-108.
  31. **Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T.** Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988; 11:54-60.
  32. **Larrateguy L.** Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño: manifestaciones clínicas y diagnóstico. En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti RA, Tufik S. *Medicina del sueño*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 139-140.
  33. **Kasper S, Hamon M.** Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2):117-126.
  34. **Miranda M.** Síndrome de piernas inquietas: avances en el diagnóstico y tratamiento. En: Blanco M, David P, Pedemonte M, Velluti RA, Tufik S. *Medicina del sueño*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 266-274.
  35. **Breus M.** *Beauty sleep: look younger, lose weight and feel great through better sleep*. New York: Penguin Books; 2007, 324 pp.
  36. **Knustson KL, Van Cauter E.** Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:287-304.
  37. **Shneerson JM.** *Sleep Medicine*. Massachusetts, op. cit., pp. 13-14.
  38. **Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E.** Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141:846-850.
  39. **Hamblin JE.** Insomnia: an ignored health problem. *Prim Care* 2007; 34:659-674.
  40. **Kupfer DJ.** Depression and circadian rhythms: current understanding and new perspectives in the treatment of mood disorders. *Medicographia* 2007; 29(1):3-5.
  41. **Hickie IB, Rogers NL.** Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378(9791):621-31.
  42. **Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ.** Sleep complaints and depression in an aging cohort: a prospective perspective. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):81-88.
  43. **Stahl S.** *Agomelatine: a novel antidepressant. The role of circadian rhythms in the treatment of depression*. San Diego: Ed. Arbor Scientia; 2011, pp. 11-27.
  44. **de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ.** Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(8):628-642.