

COMORBILIDAD INSOMNIO-DEPRESIÓN

A. Benetó-Pascual

Unidad de Sueño. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

La relación entre las alteraciones psiquiátricas y los trastornos del sueño está ampliamente documentada y sobre

todo destaca la estrecha ligazón entre el insomnio, la depresión y la ansiedad. Es muy probable que ambos fenómenos, la regulación del sueño por un lado y los trastornos psiquiátricos por otro, estén vinculados a sistemas neurales en los que compartan procesos bioquímicos y estructurales, lo que de algún modo es corroborado al constatar el impacto que sobre el sueño ejercen los medicamentos psicótropos.

El reconocimiento de la implicación del sueño en la psicopatología está concretado por definición en el DSM y en la ICD al considerar a la alteración del sueño un criterio diagnóstico primario en varios trastornos psiquiátricos, concretamente la depresión y la manía. No obstante el sueño está afectado en otros trastornos psiquiátricos de manera importante.

ALTERACIÓN DEL SUEÑO EN LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Trastornos del humor

Es la categoría psiquiátrica en que mejor se ha estudiado los patrones del sueño y de hecho los datos son ya muy conocidos y divulgados. Los principales trastornos del estado de ánimo son los depresivos (episodios de depresión mayor) y los bipolares (maníacos, mixtos, hipomaníacos y episodios de depresión mayor). Las alteraciones del sueño son más frecuentes e intensas en los periodos agudos, pero pueden persistir largo tiempo.

Clínicamente la alteración más frecuente es el insomnio (90% de pacientes con episodio depresivo mayor), y suele haber quejas de sueños abundantes y de contenido desagradable y triste¹. En sujetos maníacos o hipomaníacos hay una menor necesidad de dormir, que además no se acompaña de sensación de cansancio diurno. Es mucho menor el número de pacientes que presenta hipersomnia, expresada por una prolongación significativa del sueño nocturno, con dificultad para despertar, o bien somnolencia durante el día, o bien dormir siestas prolongadas². Esto se da en episodios de depresión mayor en sujetos con trastornos bipolares y en sujetos con trastorno afectivo estacional³.

La mayor parte de estudios polisomnográficos están realizados en pacientes con episodios de depresión mayor y presentan tres tipos de anomalías: alteración de la continuidad del sueño, reducción del sueño NREM profundo sobre todo en el primer ciclo de la noche y anomalías del sueño REM. Entre estas últimas destaca la reducción de la latencia REM y aumento en la duración de la primera fase REM (lo que se traduce en una redistribución del sueño REM hacia la primera mitad de la noche), incremento de medidas REM fásicas (número de movimientos oculares por minuto: densidad REM), y aumento del tiempo total de sueño REM. La reducción de la latencia REM no sólo se da al inicio del sueño, sino en cada reanudación del mismo tras despertares nocturnos. Puede presentarse sueño REM en las siestas diurnas⁴.

La edad es un factor importante que favorece la aparición de las anomalías polisomnográficas descritas, son menos frecuentes en jóvenes y adolescentes⁵.

Otro aspecto estudiado en esta relación sueño depresión es el posible papel de las alteraciones del sueño como mar-

cadore biológicos con especificidad diagnóstica para la depresión. Se ha intentado correlacionar alteraciones del sueño con subtipos diagnósticos de depresión sin obtener resultados satisfactorios⁶. Sin embargo la reducción de la latencia REM parece fiable para ciertas variables y tiene valor como predictor del curso clínico y el pronóstico. Se ha sugerido la existencia de pacientes que heredarían un tipo de sueño con debilidad en las fases NREM profundas, lo que permitiría la aparición precoz del sueño REM y este hecho les conferiría una vulnerabilidad a lo largo de su vida para sufrir una depresión. En otros pacientes la alteración del sueño sería puntual y en este caso el acortamiento de la latencia REM solo sería un marcador de estado que indicaría la gravedad del proceso⁷.

Es importante señalar que los pacientes maníacos, mucho menos estudiados, presentan anomalías del sueño de las mismas características. Por el contrario, los cambios polisomnográficos descritos no se han podido constatar en pacientes con distimia, que no satisfacían criterios de episodio depresivo mayor.

Por último debe enfatizarse el carácter inespecífico de las anomalías del sueño descritas, que también están presentes en otros trastornos psiquiátricos, sobre todo las que se refieren a la continuidad del sueño. Únicamente el acortamiento de la latencia REM aparece como un rasgo muy característico de los trastornos del estado de ánimo y su presencia en otras afecciones psiquiátricas puede indicar la presencia de componentes depresivos. Normalmente las alteraciones del sueño mejoran paralelamente al proceso de remisión clínica.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad son muy frecuentes entre la población general y la alteración del sueño observada en ellos con más frecuencia tiene relación con la continuidad del mismo, mientras que las alteraciones del sueño REM no se encuentran de manera constante⁸.

Hasta un 33% de pacientes con ataques de pánico los refiere nocturnos. Cuando estos interrumpen el sueño, suelen presentarse en la transición de fase II a fases III-IV NREM⁹, aunque también pueden ocurrir en sueño REM. Hay un despertar inmediato, con ansiedad muy intensa y afectación vegetativa. Pueden confundirse con terrores nocturnos, aunque a diferencia de estos los pacientes recuerdan la crisis de pánico perfectamente.

El trastorno de estrés postraumático aparece en personas que sufren alguna experiencia traumática muy intensa y se caracteriza por la tendencia a reexperimentar la experiencia retrospectivamente con recuerdos intrusivos y sueños. Debido a que estos son muy frecuentes y con un gran componente de ansiedad, se ha especulado que el trastorno de estrés postraumático tendría relación con una alteración del sueño REM¹⁰, no obstante los datos en este sentido son contradictorios y los episodios de ansiedad se presentan tanto en sueño REM como NREM.

Esquizofrenia

En las psicosis la fase de sueño suele estar retrasada y los pacientes muestran dificultades para iniciar y mantener el

sueño, si bien prolongan su sueño hasta mediada la mañana. Se piensa que puede influir en ello una higiene del sueño alterada por el desorden conductual. También el uso crónico de medicación neuroléptica puede alterar los patrones de sueño. En pacientes libres de medicación el nivel de psicosis se correlaciona inversamente con la eficiencia del sueño, el tiempo total de sueño, y el porcentaje de fase IV NREM¹¹.

Desde el descubrimiento del sueño REM ha sido constante el interés en relacionarlo con la esquizofrenia, hipotizando que las alucinaciones eran el resultado de intrusiones ensoñatorias en la vigilia, pero la investigación no da soporte a esta interpretación¹². Otro fenómeno interesante, que fomenta el interés de esta relación, es la posible similitud entre las alucinaciones esquizofrénicas y los fenómenos alucinatorios inducidos por el sueño REM en pacientes narcolépticos.

Las alteraciones del sueño en esquizofrénicos, objetivadas mediante polisomnografía, más consistentes son: latencias prolongadas de inicio al sueño, fragmentación del sueño con despertares prolongados, disminución del sueño NREM profundo, variabilidad de la latencia REM y aumento REM de rebote tras la privación del sueño REM^{11,13,14}. La disminución del sueño NREM profundo es una de los datos más consistentes en la esquizofrenia y se le relaciona con los síntomas negativos¹¹ y con un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de la atención¹⁵.

LA RELACIÓN INSOMNIO/DEPRESIÓN

Datos epidemiológicos

Numerosos estudios han evidenciado una estrecha relación entre el insomnio y trastornos psiquiátricos, sobre todo afectivos, de forma que entre una tercera parte y la mitad de pacientes con quejas de insomnio reúnen criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos aludidos¹⁶. Por otro lado es sabido que el incremento del estrés o la deficiente capacidad para afrontarlo están presentes en un gran número de insomnes. También se ha descrito que hasta un 80% de pacientes con insomnio secundario a alteraciones médicas tiene puntuaciones significativamente altas en una o más escalas clínicas del Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), lo que sugiere una relación muy estrecha entre el insomnio y la sintomatología psiquiátrica¹⁷.

Ford y Kamerow¹⁸ observaron que el riesgo de desarrollar un nuevo episodio de depresión mayor era más alto en los pacientes con insomnio al inicio del estudio y que persistía un año más tarde, que en aquellos que no tenían insomnio, o que si lo tenían al inicio se resolvía en poco tiempo. En otro estudio prospectivo realizado en ancianos que vivían en residencia se muestra que el insomnio es el mejor predictor para el desarrollo de depresión¹⁹ y otro estudio realizado en estudiantes jóvenes, con una media de seguimiento posterior de 34 años, estableció que los sujetos con insomnio en el periodo de estudiante en la universidad tenían un mayor riesgo (riesgo relativo: 2) de padecer depresión que los que presentaron insomnio por estrés en edad posterior (riesgo relativo: 1,8), en comparación con los su-

jetos sin problemas de sueño²⁰. Dado que la alteración del sueño forma parte de los criterios diagnósticos para la depresión, podría objetarse que el insomnio no indica más que la existencia de una depresión subclínica, pero estudios realizados en adultos jóvenes²¹ y adultos mayores²² confirman el alto peso que tiene el insomnio como factor causal de depresión por comparación con otros síntomas específicos de depresión al valorar la contribución independiente de cada uno de ellos.

Estas observaciones, tal como sugiere Reynolds²³ van en la línea del concepto teórico que considera que las alteraciones del sueño preceden a la expresión clínica completa de la depresión, más que ser una secuela de la misma o un epifenómeno.

Impacto de los fármacos antidepressivos en el sueño

Tradicionalmente se ha considerado que la reducción del sueño REM ejercida por los antidepressivos forma parte de su mecanismo de acción y es consecuencia del efecto anticolinérgico y antimuscarínico, junto al efecto facilitador noradrenérgico y serotoninérgico de estos fármacos. Sin embargo el incremento de sueño REM producido por algunos fármacos antidepressivos como mecloramida y nefazodona introduce dudas a este respecto²⁴.

Últimamente ha cobrado relevancia el estudio de la acción de los fármacos antidepressivos sobre el sueño NREM profundo. Se cree que el insomnio asociado a la depresión está causado por la estimulación de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y puede mejorar con sustancias que bloqueen este receptor²⁵. En la regulación de este sueño juegan un papel relevante las vías del 5-Hidroxi-Triptofano (5-HT), con un antagonismo de los receptores 5-HT_{2A/2C}. Ambos receptores están estrechamente relacionados y es difícil precisar si el incremento de sueño NREM profundo en humanos es debido al bloqueo del receptor 2A, a al bloqueo del 2C, o al de ambos. Varias sustancias antidepressivas, especialmente fármacos tricíclicos, mianserina y trazodona, tienen una afinidad significativa por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y su administración aguda antagoniza las respuestas conductuales facilitadas por estos receptores. Estos fármacos ejercen también una influencia positiva en la continuidad del sueño por una acción sedativa a través de bloqueantes α_1 -adrenoreceptor y H₁-receptor, combinada con su acción bloqueante de receptores 5-HT_{2A/2C}. Sin embargo antidepressivos no sedantes como ritanserina y nefazodona también mejoran las medidas de continuidad del sueño posiblemente de forma exclusiva a través del bloqueo de los receptores 5-HT_{2A/2C}²⁴.

Fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los IMAO no tienen afinidad por los receptores 5-HT_{2A/2C}, con excepción de la discreta afinidad de la fluoxetina por el receptor 5-HT_{2C}, y su acción sobre el sueño NREM profundo es inexistente o bien lo reducen. Consecuentemente los ISRS tampoco mejoran la continuidad del sueño, al menos inicialmente²⁴.

No obstante, la influencia de los antidepressivos sobre el sueño NREM profundo, que es muy relevante, permanece sin un conocimiento definitivo.

El estilo de vida, ¿un nexo entre la depresión y el insomnio?

De todo lo reseñado anteriormente se desprende la consistencia de la relación entre insomnio y depresión. Y cabe preguntarse acerca de la naturaleza de esta relación si la alteración del sueño está incardinada en el propio trastorno mental y su aparición precedería a la depresión, o bien sería una secuela de ésta, o si por el contrario se trata de un epifenómeno²³. En este último caso habría que hablar de comorbilidad al referirnos a la coexistencia de dos “condiciones” separadas o diferentes. ¿Son realmente tan diferentes?

Resulta atractivo tratar de explicar la causa del insomnio en forma unifactorial, pero en lo que llamamos “hiperarousal” confluyen factores diversos, cognitivos, psicológicos (disforia, exceso de responsividad al estrés) y fisiológicos (activación vegetativa, desregulación circadiana del eje hipotalámico-hipofisario– adrenal, alteraciones inmunitarias, distorsión del proceso homeostático del sueño). Generalmente recurrimos al modelo diatésico del estrés para describir la patofisiología del insomnio, según el cual factores precipitantes actuarían sobre personas con una predisposición para provocar la aparición del insomnio y en este contexto actuarían también otros factores perpetuadores o cronicadores. El factor precipitante es el estrés y los sucesos estresantes pueden abarcar cualquier aspecto de la vida del sujeto como las relaciones familiares, sociales, la salud y el trabajo²⁶. No sabemos por qué algunas personas están predisuestas al insomnio, ni por qué idénticos sucesos precipitan insomnio en unas personas y en otras no, pero la relación entre insomnio y estrés tiene que ver más con el tipo de respuesta personal que con la frecuencia que la persona es sometida al estrés²⁷.

En cuanto al origen de la depresión también hay que recurrir a modelos conceptuales multifactoriales y junto a mecanismos genéticos y neuroquímicos hay que considerar la participación del estrés ambiental²⁸. De hecho se especula también con un modelo diatésico integrador del sustrato biológico del trastorno y de la influencia ambiental, hipotetizando acerca de factores predisponentes (genéticos y sociales) que producirían vulnerabilidad para la depresión, sobre la que actuarían en un momento dado factores precipitantes y factores perpetuantes. En este sentido se ha evidenciado que los pacientes deprimidos refieren un mayor número de sucesos vitales o más estrés vital durante períodos de tiempo variables antes del desarrollo de los episodios depresivos y que podrían actuar como factores predisponentes y/o precipitantes²⁹.

Por otro lado algunas voces critican los criterios nosológicos actuales y sugieren la posibilidad de agrupar las enfermedades mentales por espectros, que serían conjuntos caracterizados por una mayor carga familiar, síntomas compartidos, cursos evolutivos cruzados entre enfermedades contiguas, comorbilidad, cuadros mixtos y sustratos neurobiológicos compartidos³⁰. Uno de estos espectros sería el de los trastornos relacionados con el estrés, que agruparía a los trastornos de ansiedad y la depresión mayor³¹. Diversos estudios epidemiológicos dan soporte a este concepto evidenciando una elevada comorbilidad entre trastornos depresivos y de ansiedad y sobre todo en el ámbito de la asistencia ambulatoria a menudo es difícil diferenciar cuadros depresivos y ansiosos. Inclu-

so en atención primaria son muy frecuentes las quejas de malestar psicológico en un rango muy cercano a la normalidad y es difícil diferenciar lo que es un rasgo normal ansioso o depresivo de lo que es un trastorno psiquiátrico leve³². No debemos ignorar la excesiva medicalización de nuestra sociedad, la cual por otra parte se rige por el ansia de bienestar inmediato basado en gran medida en el consumismo y el hedonismo con una gran intolerancia al sacrificio y la frustración. Ello conduce a malinterpretar numerosos sucesos negativos de la vida cotidiana, lo que se traduce en una creciente psiquiatización de la tristeza, el estrés y la ansiedad.

Los sucesos vitales estresantes pueden ser un factor común implicado en la génesis tanto del insomnio como de la depresión y en este sentido el insomnio (como la depresión) puede ser el “final común de un camino” o la expresión de numerosas y diferentes, pero posiblemente concurrentes, etiologías entre las cuales ocupa un papel significativo el estilo de vida y las situaciones estresantes de la misma²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord.* 1997;42:209-12.
2. Detre TP, Himmelhoch JM, Swartzburg M, et al. Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry.* 1972;128:1303-5.
3. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:72-80.
4. Reynolds CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep.* 1987;10:199-215.
5. Reynolds CF, Kupfer DJ, Houck PR, et al. Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:258-64.
6. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JCh. Sleep and Psychiatric Disorders: a Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:651-68.
7. Kupfer DJ, Ehlers CL. Two roads to rapid eye movement latency. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:945-8.
8. Reynolds CF, Shaw DH, Newton TF, et al. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 1983;8:81-9.
9. Mellman TS, Uhde TW. Electroencephalographic sleep in panic disorder: a focus on sleep-related panic attacks. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:178-84.
10. Ross RJ, Ball WA, Sullivan KA, et al. Sleep disturbance as the hallmark of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1989;146:697-707.
11. Ganguli R, Reynolds CF, Hupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never medicated, schizophrenics: a comparison with delusional and non delusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:36-44.
12. Dement W. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J Nerv Ment Dis.* 1955;122:263-9.
13. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry.* 1990;31:34-47.
14. Zarcone VP Jr, Benson KL, Berger PA. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:45-8.
15. Orzack MH, Hartmann EL, Kornetsky C. The relationship between attention and slow-wave sleep in chronic schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1977;13:59-61.
16. Benca RM. Consequences of Insomnia and its Therapies. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Supl 10:33-8.

17. Kalogjera-Sackellares D, Cartwright RD. Comparison of MMPI profiles in medically and psychologically based insomnia. *Psychiatry Res.* 1997;70:49-56.
18. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262:1479-84.
19. Livingston G, Blizard B, Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract.* 1993;43:445-8.
20. Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al. Insomnia in young men and subsequent depression: the Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146:105-14.
21. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39:411-8.
22. Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologica Catchment Area program. *Act Psychiatr Scand.* 1991;84:1-5.
23. Reynolds CF. The Implications of Sleep Disturbance Epidemiology. *JAMA.* 1989;262:1514.
24. Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of Pharmacologic Treatments on the Sleep of Depressed Patients. *Biol Psychiatry.* 1995;37:85-98.
25. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Supl 17:28-31.
26. Morin Ch. Una conceptualización cognitivo-conductual del insomnio. En Morin C, editor. *Insomnio: Asistencia y Tratamiento Psicológico.* Barcelona: Ariel; 1998.
27. Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety.* 2003;18:163-76.
28. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1992; 149:999-1010.
29. Paykel ES. Life events and early environment. En: Paykel ES, editor. *Handbook of Affective Disorders.* Nueva York: Guilford; 1982. p. 146-61.
30. Salvador-Carulla L, García-Gutiérrez JC, Ayuso-Mateos JL. Trastornos psiquiátricos en la edad media de la vida. Una epidemia silenciosa. *Vigilia-Sueño.* 2004;16 Supl 1:1-11.
31. Judd FK, Burrows GD. Anxiety disorders and their relationship to depresión. En: Paykel ES, editor. *Handbook off Affective Disorders.* 2nd ed. Nueva York: The Guilford Press; 1992. p. 77-88.
32. García Campayo J, Lou Arnal V. Comorbilidad Ansiedad-Depresión: problemas diagnósticos. www.faes.es/Psiquiatría/ClavesdeSaludMental. Monografía 02. 2004.