



Alteraciones del sueño, envejecimiento anormal y enfermedad de Alzheimer.

Sleep disruptions, abnormal aging and Alzheimer's disease.

Nilton Custodio ^{1,a, b,c; 2, d}

En personas de la tercera edad habitualmente se produce un cambio en los patrones del ciclo sueño-vigilia (CSV), produciendo una modificación de la estructura y calidad del sueño: aumenta el tiempo de latencia, el número y duración de los despertares nocturnos, se incrementan los estadios 1 y 2 de la fase no REM (por las siglas en inglés de rapid eye movements) y se produce un descenso de los estadios 3 y 4 (sueño profundo) y de la duración de la fase REM. Las alteraciones del sueño, constituyen uno de los síndromes geriátricos más frecuentes, y depende de la edad, alcanzando hasta el 57% en los mayores de 65 años, debido fundamentalmente a que los cambios fisiológicos del sueño se asocian con otros factores, como los trastornos primarios del sueño (síndrome de apnea obstructivo del sueño, síndrome de piernas inquietas, entre otros), cambios en el ritmo circadiano, patología médica, psiquiátrica y consumo de fármacos. No hay lugar a dudas que la mala calidad de sueño es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, respiratorias y empeoramiento cognitivo; pero no existe una clara relación con la patogénesis de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia, particularmente enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha estimado que alrededor del 40 % de pacientes con EA tienen alteraciones del CSV, siendo los más frecuentes: insomnio, fragmentación del sueño con despertares nocturnos prolongados; y en etapas más avanzadas, somnolencia diurna excesiva. La severidad de las alteraciones del sueño varía de acuerdo al tipo de demencia y en general aumentan según la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se han descrito algunos casos de EA con un perfil de evolución en forma de U invertida, es decir, individuos con demencia moderada muestran mayor alteración del sueño que individuos en etapas iniciales y en etapas avanzadas (1). La elevada frecuencia de los problemas relacionados al sueño en personas con DCL, EA y otras demencias sugiere un sustrato neuro-anatómico común que podría tener base en la desregulación del CSV y su consecuente progresión (2).

Las marcas patológicas características de la EA son el depósito de las proteínas β -Amiloide (β A) y tau que se desencadenan en el acúmulo de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares respectivamente, inicialmente en la corteza entorrinal e hipocampo y que luego se diseminan a toda la neocorteza. Se ha demostrado una correlación entre mala calidad de sueño y carga de β A cortical y niveles de β A y tau en líquido cefalo-raquídeo (LCR). Además, se ha establecido que el β A se asocia selectivamente con la pérdida de oscilaciones en < 1 Hz del sueño NoREM y con el peor rendimiento en las pruebas cognitivas de memoria. Esta asociación entre β A y las oscilaciones NoREM de < 1 Hz parece ser única y distinta de las reducciones generales relacionadas con la edad que se encuentran en un rango más amplio de la actividad de ondas lentas de 0.6-4.8 Hz, medidas en el electroencefalograma (EEG) particularmente en las regiones de la corteza pre-frontal (2). Por otro lado, la carga de β A correlaciona con la reducción de la cantidad de sueño REM en pacientes con EA, lo cual parecería estar conectado con la degeneración de neuronas colinérgicas reguladoras del sueño REM proyectadas desde el cerebro basal anterior hacia la corteza. En ese sentido, la acetil-colina tiene un rol activo para el mantenimiento de patrones normales del sueño y consolidación de la memoria (1). De esta manera, resulta muy importante el tratamiento con inhibidores de colinesterasa para que los pacientes con EA cumplan con la fluctuación circadiana natural de la transmisión colinérgica central (3).

¹ Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

² Revista de Neuro-Psiquiatría, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico neurólogo; ^b Magister en neurociencias; ^c Magister en medicina; ^d Editor Jefe

Teniendo en cuenta que la proteína tau asociada a los ovillos neurofibrilares dentro del lóbulo temporal medial representa una etapa precoz en la progresión de EA, esta agregación regional de tau es importante, dado el rol del hipocampo en la generación de ondas asociadas a la expresión de los husos del sueño NoREM y de ondas lentas y fortalece la hipótesis del procesamiento de la memoria declarativa dependiente del sueño. Los niveles de tau en LCR se asocian con una disminución del sueño de ondas lentas en pacientes con EA. Además de apoyar esta hipótesis de tau-oscilación NoREM, tanto los pacientes con DCL como EA tienen significativamente menos husos de sueño rápido NoREM particularmente en regiones posteriores, en relación con adultos de la tercera edad sanos, con un grado de predicción de reducción de husos de sueño para severidad de deterioro de la memoria (2). Pero, queda por verificar mediante estudios patológicos los factores asociados a estos husos posteriores, y si estas variaciones de tau son específicas en EA, o también podrían observarse en otras taupatías. Por otro lado, estudios neuropatológicos han demostrado que el depósito de ovillos neurofibrilares en el área pre-óptica del hipotálamo correlaciona con la severidad del sueño fragmentado. No obstante, se ha demostrado depósito de tau en otras áreas reguladoras del sueño como locus coeruleus en adultos de la tercera edad cognitivamente sanos, se ha planteado la hipótesis no testada de que el depósito de tau dentro de estas regiones podría desencadenar alteraciones del sueño muchos años antes del inicio de los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas. Esto es interesante, porque si las alteraciones del sueño son específicas, podrían servir como un biomarcador de diagnóstico precoz (3). A estas alturas resulta evidente que la relación entre demencias degenerativas y alteraciones del sueño es bi-direccional. En estudios de seguimiento longitudinal, individuos de la tercera edad cognitivamente sanos que presentan precozmente fragmentación del sueño van a presentar tasas más rápidas de declinación cognitiva y alto riesgo de desarrollar EA, tras un seguimiento de 6 años. Además, esta relación bi-direccional se presenta de manera independiente de las alteraciones del sueño que también incrementan el riesgo de demencia, como insomnio o apnea del sueño. Esto sugiere, que las alteraciones del sueño no sólo representan un factor de riesgo para varias enfermedades neurodegenerativas, si no representan una nueva oportunidad de tratamiento y de estrategias preventivas.

La relación entre apnea del sueño y demencia parece ser más sólida. En un estudio de 516 adultos de tercera edad cognitivamente normales, aquellos que tenían trastornos respiratorios del sueño tuvieron mayores probabilidades de depósitos de β A cortical (medido por tomografía por emisión de positrones-PET por sus siglas en inglés) tras un seguimiento por un período de tres años, y además este acúmulo fue independiente de la presencia de ApoE ϵ 4. En ese sentido, otro estudio encontró que apnea obstructiva del sueño se relacionó directamente con los aumentos en la acumulación de β A en adultos de la tercera edad con DCL (4). No obstante, estos hallazgos también se ha observado en individuos de tercera edad cognitivamente normales, nos abre la posibilidad de intervención precoz con CPAP para la posibilidad de disminuir la carga de β A cortical, y la subsecuente posibilidad de impedir la evolución a DCL y posteriormente a EA.

Finalmente, no importa cuál sea la dirección de esta compleja relación para que esto tenga efecto en nuestras vidas. Si en la edad adulta pasamos las noches roncando y despertando a nuestras parejas varias veces por la noche o si estamos cansados todo el día, lo que realmente importa es nuestro futuro cognitivo al llegar a la tercera edad; y lo más importante, es que tal vez sí se pueda realizar una intervención preventiva en la adultez temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(3):212-7.
2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
3. Holth JK, Patel TK, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's disease beyond amyloid. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms*. 2016; 2: 4-14.
4. Hogan M, Shim A, Halldin K, Clark H, Behrens B, Griffith C, et al. Obstructive sleep apnea is associated with longitudinal increases in amyloid burden in elderly mild cognitive impairment individuals. *Alzheimer's & Dementia*. 2017; 13 (7): 15-16.