

Alteraciones en el Sueño de Enfermos Deprimidos

Dr. Juan Ramón de la Fuente*
Dr. Rafael J. Salín-Pascual*
Dr. Rolando Gutiérrez*
Dr. Carlos Berlanga Cisneros*
Dr. Augusto Fernández-Guardiola*

Summary

Polisomnographic all night sleep recordings were conducted in 10 major depressed patients and 10 healthy subjects as a control group. Sleep architecture was shown to be substantially different on each group. When patients were divided by its depression subtype, it was noted that secondary depressed patients showed increased sleep latency, while primary depressed patients showed decreased REM sleep latency. The latter tended to revert with antidepressant drug treatment.

The authors conclude that sleep EEG is a useful tool for the differential diagnosis of affective disorders and to approach the issue of diagnostic validity in psychiatric research. Further, it may also help to recognize those patients who share an as yet unidentified biological predisposition.

Resumen

Se realizaron registros polisomnográficos en 10 enfermos deprimidos, cuidadosamente diagnosticados y 10 sujetos sanos como grupo control. La arquitectura del sueño de unos y otros fue sustancialmente diferente. En los pacientes con depresión secundaria a ansiedad, la latencia a sueño fue más larga, en tanto que en los pacientes con depresión primaria predominó un acortamiento de la latencia al sueño MOR. Esta tendió a normalizarse después del tratamiento con antidepresivos.

Estos hallazgos, así como otros previamente reportados en la literatura, indican que el registro polisomnográfico es un instrumento útil para abordar el problema de la validez del diagnóstico psiquiátrico y del sustrato fisiopatológico de los trastornos afectivos.

Las hipótesis en relación al sustrato fisiopatológico de los trastornos afectivos (depresión y manía), se han fundamentado sobre todo en experimentos de tipo farmacológico (12), y mediante la cuantificación de metabolitos de los neurotransmisores cerebrales en diversos fluidos biológicos (9, 4). Más recientemente, los estudios polisomnográficos (registros electroencefalográficos y de otras variables durante el sueño nocturno), han permitido también identificar alteraciones en este tipo de enfermos, tales como: 1) prolongación de la latencia del sueño, 2) menor eficiencia de sueño, 3) mayor porcentaje de sueño superficial (fase 1), 4) menor porcentaje de sueño profundo (fases III y IV), 5) mayor densidad de movimientos oculares rápidos (DMOR) y 6) acortamiento de la latencia al primer periodo de movimientos oculares rápidos (LMOR) (6, 7). Este último ha sido el más consistentemente reportado en la literatura.

*Clínica de Estudios Especiales y **División de Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, Col. S. Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

Por otro lado, la clasificación y el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos han sufrido modificaciones sustanciales en los últimos años, producto de la formulación de definiciones operativas que han mostrado ser altamente confiables, aun en diversas culturas (3). Ambos avances, amplían considerablemente las perspectivas de la investigación psiquiátrica.

Este trabajo, que forma parte de un proyecto más amplio sobre la psicobiología de las depresiones, se hizo con el propósito de tratar de establecer si el registro polisomnográfico puede, en efecto, distinguir a los enfermos deprimidos de los sujetos normales, y/o identificar diversos subtipos de depresión. También se evaluaron los efectos que tiene el tratamiento con fármacos antidepresivos sobre este tipo de registros.

Material y Métodos

Se estudiaron 10 pacientes deprimidos y 10 sujetos sanos. Cada grupo estuvo formado por 5 mujeres y 5 hombres, cuyas edades oscilaron entre los 24 y los 49 años en el grupo de enfermos, y entre los 23 y los 29 años en el grupo control. Todos los pacientes estudiados en esta fase se encontraban libres de medicamentos, y para su inclusión en el estudio se estableció que cumplieran con los criterios operativos de depresión mayor (14). Seis de ellos fueron diagnosticados con depresión mayor primaria (DMP), y los 4 restantes con depresión mayor secundaria a ansiedad generalizada (DMS). También se les aplicó la Escala de Depresión de Hamilton (EDH) para cuantificar la severidad de su depresión (2). Tanto la evaluación diagnóstica como la calificación de la EDH fueron hechos por un psiquiatra que se mantuvo siempre ajeno a los resultados del registro polisomnográfico. Los sujetos sanos también fueron evaluados antes de ingresar al estudio, y se aceptaron sólo aquellos sin antecedentes personales o familiares de trastornos psiquiátricos y/o uso de psicofármacos. A ambos grupos se les explicó el procedimiento detalladamente y se solicitó su consentimiento por escrito.

Los registros polisomnográficos se realizaron durante tres noches consecutivas. Las dos primeras fueron de habituación a las condiciones del laboratorio de sueño. Todos los registros tuvieron una duración de 8 horas, y sólo el de la tercera noche fue calificado conjuntamente por dos de los autores, quienes a su vez desconocían el diagnóstico de los sujetos. La calificación de las fases del sueño se hizo mediante los

crITERIOS estandarizados para estos fines (10).

La colocación de los electrodos se efectuó de acuerdo al sistema internacional 10-20 en las derivaciones C₃, C₄, O₁, A₁ y A₂ para registro electroencefalográfico. Se colocaron dos electrodos en los cantos externos de cada ojo para el registro del electrooculograma, y se colocaron dos más en los músculos de la barbilla para el registro electromiográfico.

Posteriormente, a todos los pacientes se les inició tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Después de 16 semanas, 5 de ellos que se encontraban ya en remisión total y que aceptaron volver a ser estudiados, fueron puestos en un periodo de lavado farmacológico de 2 semanas, y sometidos nuevamente a los mismos procedimientos de registro.

Los parámetros del registro polisomnográfico se expresan como promedios de tiempo \pm desviación estándar en minutos o porcentajes según corresponda. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba "t" de Student para muestras "pareadas" o independientes según el caso, con interpretación a doble cola.

Resultados

En la tabla 1 se presentan los parámetros de los registros polisomnográficos calificados en ambos grupos. Con excepción de los porcentajes de las fases II, III y MOR, el resto de las variables mostraron diferencias significativas: los pacientes tuvieron menor tiempo total de sueño, menor eficiencia de sueño, un mayor número de despertares, alargamiento de la latencia a sueño, y acortamiento de la latencia al primer sueño MOR. Cuando los datos de los pacientes se analizaron en función del subtipo de depresión que tenían, se observaron diferencias en la latencia al sueño (DMP vs. DMS = 19 ± 12 vs. 34 ± 9 min., $p < 0.05$) y la latencia al primer MOR (DMP vs. DMS = 39 ± 23 vs. 68 ± 10 min., $p < 0.05$).

TABLA I
PARAMETROS DEL REGISTRO POLISOMNOGRAFICO ($\bar{x} \pm D.E.$)

	Depresión Mayor (N=10)	Voluntarios Sanos (N=10)	Significancia *
Tiempo total de sueño (min.)	395 \pm 57	460.5 \pm 24.5	$p < 0.005$
Eficiencia del sueño (%)	82.5 \pm 10.6	96.6 \pm 3.8	$p < 0.0025$
Tiempo de despertares (min.)	77 \pm 57	11.1 \pm 11.7	$p < 0.0025$
Latencia al sueño (min.)	25 \pm 13	10 \pm 6.3	$p < 0.005$
Latencia MOR (min.)	48 \pm 24	103.4 \pm 38.8	$p < 0.0025$
Fase I (%)	12.1 \pm 8.9	5.3 \pm 4.1	$p < 0.025$
Fase II (%)	46.2 \pm 9.1	44.2 \pm 9	N.S.
Fase III (%)	7.5 \pm 6.2	6.2 \pm 5.1	N.S.
Fase IV (%)	9.9 \pm 4.9	19.1 \pm 6.9	$p < 0.005$
Fase MOR (%)	23.9 \pm 7.5	26.1 \pm 5.3	N.S.
Densidad MOR	2.5 \pm 0.8	1.9 \pm 0.5	$p < 0.01$

*Prueba t de Student

El criterio de remisión total observado en 5 pacientes, se documentó con los cambios obtenidos en la puntuación de la EDH antes (26 ± 8) y después (8 ± 3) del tratamiento ($p < 0.005$). Durante esta fase de remisión se observó un incremento de la latencia MOR (43 ± 27 vs. 106 ± 27 min., $p < 0.05$) y una disminución en el porcentaje de la fase I (15 ± 8 vs. $7 \pm 3\%$, $p < 0.005$). Los cambios observados en la latencia al

sueño MOR y en la puntuación en la EDH aparecen en la figura 1, en la que puede observarse cómo la relación entre disminución en el puntaje de la EDH y aumento en la latencia MOR es más notable en los 3 pacientes con DMP.

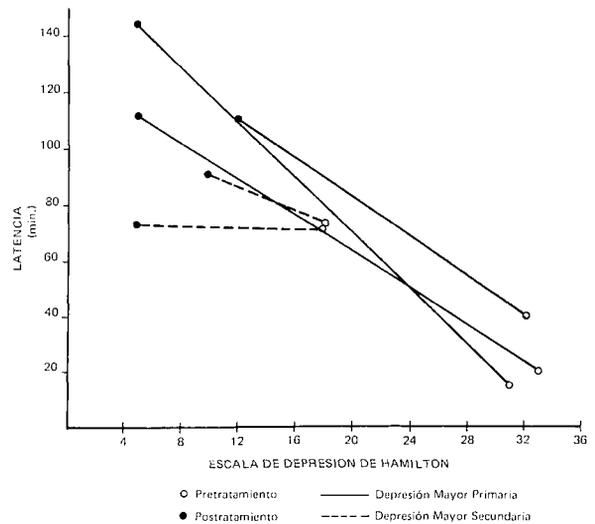


Figura 1. La disminución en la puntuación de la Escala de Hamilton, se asoció a un aumento en la latencia al sueño MOR.

Considerando el criterio establecido (≤ 60 min.) de acortamiento LMOR (11), encontramos que 6 pacientes (5 con DMP y 1 con DMS) tenían esta alteración, en contraste con sólo 2 de los sujetos del grupo control (figura 2).

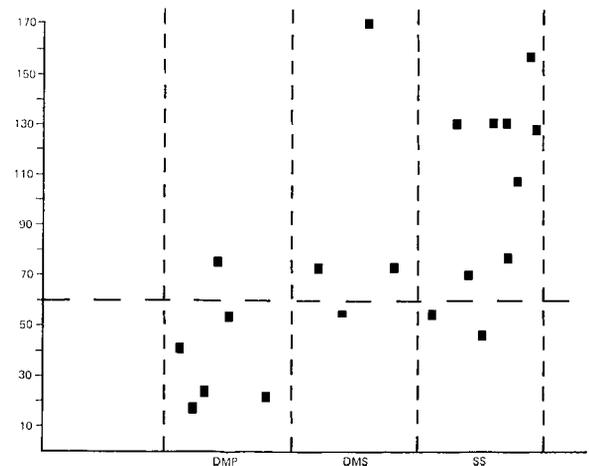


Figura 2. Acortamiento de la LMOR (≤ 60 min.) en la muestra estudiada. DMP = Depresión Mayor Primaria; DMS = Depresión Mayor Secundaria; SS = Voluntarios Sanos.

Dada la posibilidad de que el acortamiento LMOR estuviera en función de la edad, calculamos por separado el promedio de edad de los sujetos (deprimidos y sanos) con una latencia normal y con una latencia acortada. No hubo diferencias entre la edad ($\bar{X} \pm D.E.$) de los deprimidos con LMOR normal y acortada (29 ± 3 vs. 36 ± 9 años; $t = 1.441$); ni entre los sujetos sanos con LMOR normal y acortada (27 ± 3 vs. 25 ± 1

años; $t = 0.916$).

Discusión

Nuestros datos muestran que el registro polisomnográfico puede distinguir a los enfermos deprimidos de los sujetos sanos, ya que 8 de los 11 parámetros calificados fueron diferentes. Estos hallazgos son concordantes con los reportados por otros autores (8, 1), e indican que la arquitectura del sueño de unos y otros es sustancialmente diferente.

También fue posible distinguir a los dos subtipos de depresión mayor (primaria vs. secundaria) mediante la latencia al sueño y la latencia al primer MOR. Desde el punto de vista clínico este hallazgo tiene sentido, ya que la dificultad para conciliar el sueño (alargamiento de la latencia del sueño), es una queja común de los pacientes con ansiedad, que contrasta con la de los pacientes con depresión primaria quienes habitualmente se quejan de despertares en la madrugada (insomnio terminal). Kupfer (5) ha reportado que la densidad MOR también permite diferenciar estos dos subtipos de depresión. Aunque nosotros observamos un mayor número de movimientos oculares durante el sueño MOR en los pacientes con depresión primaria, esto no alcanzó un nivel de significancia estadística. Es posible que lo pequeño de la muestra explique esta aparente discrepancia.

Nuestros hallazgos en los pacientes durante la fase

de remisión, muestran que la latencia al primer MOR, acortada durante la fase sintomática de la enfermedad, es una alteración reversible. Esto sugiere que dicha alteración debe considerarse como un marcador del estado depresivo. Sin embargo, es interesante señalar, que hay datos recientes (13), que sugieren que este acortamiento de la latencia al sueño MOR puede inducirse en familiares de primer orden de enfermos deprimidos mediante el uso de agonistas colinérgico-muscáricos, y que este fenómeno pudiera tener un valor como marcador genético de su vulnerabilidad fisiopatológica.

Finalmente, el acortamiento de la LMOR pudo predecir correctamente el diagnóstico de DMP en 5/6 de los pacientes (83%), en tanto que la proporción de falsos positivos, considerando a todos aquellos que sin tener el diagnóstico esperado (DMP), reunieron el criterio de acortamiento LMOR, fue del 21% (3/14). El análisis de la edad de los sujetos estudiados muestra que este factor por sí solo no determinó el acortamiento de la LMOR.

En su conjunto, nuestros datos, aun cuando preliminares, apoyan las hipótesis que nos planteamos, son concordantes con los reportados por otros grupos, y contribuyen al desarrollo de metodologías y estrategias en nuestro medio que permiten aproximarse científicamente al problema de la validez del diagnóstico psiquiátrico y a la búsqueda de marcadores biológicos de los estados psicopatológicos.

REFERENCIAS

1. FEINBERG M, CARROL B J, GREDEN J F, ATHANOSIOS P Z: Sleep EEG, depression rating scales and diagnosis. *Biol Psychiat* 17: 1453, 1982.
2. HAMILTON M A: A rating scale for depression. *J Neurol Psychiatry* 23: 56, 1960.
3. KENDELL R E: The Choice of Diagnostic Criteria for Biological Research. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1334, 1982.
4. KOPIN I J, JIMERSON D C, MARKEY S P, EBERT M H, POLINSKY R J: Disposition and metabolism of MHPG in humans: Application to studies in depression. *Pharmacopsychiat* 17: 3, 1984.
5. KUPFER D J: EEG sleep measures as biological markers. *Clin Neuropharmacol* 7 (Suppl. 1): 284, 1984.
6. KUPFER D J, FOSTER F G: Interval between onset of sleep and rapid eye movement as an indicator of depression. *Lancet* 2: 684, 1972.
7. KUPFER D J, FOSTER G, COBLE P, McPORTLAND R J, ULRICH R F: The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiatry* 135: 69, 1978.
8. KUPFER D J, HOLZER B C, EDWARDS D J, COBLE P A, SPIKER D B, NEIL J F: MHPG excretion and EEG sleep in primary depression. *Psychiat Research* 3: 133, 1980.
9. NAVARRO L M, MORENO J, VALVERDE R, DE LA FUENTE J R: Cuantificación urinaria del 3-Metoxi-4-hidroxifeniletilelenglicol en sujetos sanos. *Rev Invest Clin (Méx)* 35: 149, 1983.
10. RECHTSCHAFFEN A, KALES A: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Brain Information Service/Brain Research Institute. UCLA, 1968.
11. REYNOLDS C F, TASKA L S, JARRETT D B, COBLE P A, KUPFER D J: REM latency in depression: is there one best definition? *Biol Psychiat* 18: 849, 1983.
12. SHILDKRAUT J J: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supportive evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509, 1967.
13. SITARAM N, GILLIN C: Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: evidence of cholinergic abnormality in primary affective illness. *Biol Psychiat* 15: 925, 1980.
14. SPITZER R L, ENDICOTT J, ROBINS E: Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. *Biometrics Research*, New York State Psychiatric Institute (3a. ed.), 1978, p. 16.