

Capítulo 9

Trastornos del Ritmo Circadiano sueño-vigilia

Prof. Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña ^{a, b}.

- e. Neurociencias HYGEA.
6^a. Ave. 9-18 Zona 10
Edificio Sixtino II
3er. Nivel, Ala 2, Of. 303
Guatemala, Guatemala.
- f. Jefe de Docencia e Investigación.
HUMANA (Centro de Epilepsia y Neuroci-
rugía Funcional).
7^a. C “A” 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.



alvaro.jerez@humanagt.org

Generalidades.

A lo largo de la historia de la humanidad siempre han estado presentes dos interrogantes:

- ¿Por qué dormimos?.. y,
- ¿Para qué dormimos?

Hoy en día, gracias a los grandes avances logrados en el campo de las neurociencias contamos con muy buenas respuestas para la primera pregunta, incluso, desde una perspectiva molecular, hemos llegado a comprender mejor el proceso del dormir y las fuerzas que lo gobiernan; sin embargo todavía nos hacen falta respuestas adecuadas y satisfactorias para la segunda pregunta... ¿Cuál es el verdadero propósito del sueño?, la información disponible en la actualidad aún no es concluyente.

Sabemos, no obstante, que el sueño cumple con una amplia variedad de funciones, entre las que destacan: descanso, reparación tisular, restauración y recuperación de energía, anabolismo cerebral, consolidación de memoria, conservación de energía, crecimiento y desarrollo del cerebro, etc... no obstante este es un terreno relativamente virgen donde aún nos falta mucho por descubrir.

Desde hace mucho tiempo se sabe que el sueño es un proceso activo. Es una actividad recurrente, fásica, reversible, que se caracteriza por inhibición de la actividad sensoriomotora y supresión de los centros del alerta, esto se traduce macroscópicamente en alteración del estado de consciencia con inhibición relativa de la motilidad voluntaria.

Cómo actividad humana, el sueño y lo que pasa durante el mismo ha maravillado al hombre desde que éste comenzó a registrar sus hechos históricos, pero el estudio formal del mismo, es mucho más reciente. En 1998, la revista Thorax publicó un interesante trabajo de William C Dement, cuya lectura recomiendo a los interesados en los aspectos históricos de la medicina del sueño, es un trabajo breve y muy bien enfocado, este autor divide la historia de la medicina del sueño en cinco etapas, desde lo que él denomina fase prehistórica hasta nuestros días (Dement, 1998). Y aunque resulta tentador, no vamos a prolongarnos en la revisión histórica del sueño y su estudio, pues no es ese el propósito de este capítulo.

16 años antes, Borbély había descrito lo que se conoce como el modelo de los dos procesos de la regulación del sueño (Borbély, 1982), el “Proceso C” (control circadiano) y el “Proceso S” (control homeostático); los componentes celulares y moleculares que controlan y generan estos ritmos desde el núcleo supraquiasmático del hipotálamo se encuentran ampliamente descritos en el excelente estudio de Takahashi y cols (2008) cuyo trabajo considero una lectura obligatoria para todo aquel interesado en profundizar en las complejidades del sueño. En el capítulo 3 se hace un análisis más profundo de este aspecto.

Nuestra vida en general gira en torno a una serie de procesos cíclicos que son comunes a todas las especies de seres vivos y determinan toda una serie de procesos fisiológicos, metabólicos y conductuales esenciales para la regulación de innumerables procesos vitales y son conocidos como “ritmos biológicos”; los que se repiten en ritmos o ciclos de alrededor de 24 horas, son conocidos como ritmos circadianos, y tienen gran relevancia para la vida de animales (incluyendo organismos unicelulares como bacterias y hongos) y plantas.

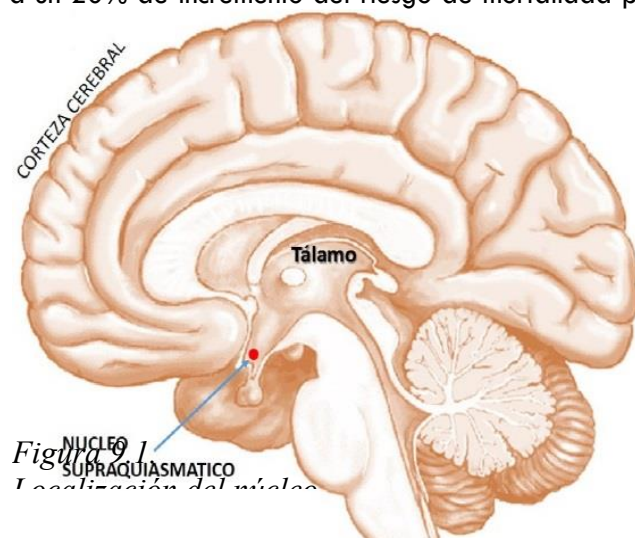
En realidad, el ritmo circadiano por lo regular no es de 24 horas rigurosas, puede oscilar entre 23.5 y 25 horas pero es regulado o sincronizado por factores externos como la presencia o ausencia de luz solar, temperatura y otros zeitgebers (Middleton *et al*, 1996; Hiddinga *et al*, 1997; Waterhouse *et al*, 1998; Carskadon *et al*, 1999; Czeisler *et al*, 1999; Kelly *et al*, 1999; Duffy *et al*, 2011).

También es importante considerar que los patrones de sueño y el ritmo circadiano se modifican con respecto a la edad de las personas, en parte debido a la forma como se van modificando nuestras necesidades del sueño en las diferentes edades.

Uno de los precios que debemos pagar por las comodidades del desarrollo tecnológico es su impacto sobre la calidad de nuestro sueño; la luz eléctrica con nuestros hogares y ciudades iluminadas con luz artificial, el consumo de estimulantes (incluyendo cafeína), nuestros hijos madrugando para llegar a sus centros de estudio y muchos otros factores hacen que en nuestras sociedades los trastornos del sueño sea un problema creciente.

Estudios realizados tanto en animales (Morin & Studholme, 2014) como en humanos (Zeitzer *et al*, 2014) muestran que la exposición a pulsos de luz durante el sueño modifican el ritmo circadiano favoreciendo el cambio de fase.

Por otro lado, evidencia reciente apunta a la existencia de una posible relación existente entre el ciclo sueño-vigilia y el proceso de envejecimiento del cerebro (Yaffe *et al*, 2014). Es más, un reciente estudio prospectivo, de cohorte basado en la población, encontró que los ritmos de sueño menos estables y fragmentarios se asocian a un 20% de incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa en personas de mediana edad y en ancianos (Zuembier *et al*, 2014).



Además, se ha establecido la existencia de un patrón circadiano tanto en la intensidad de los síntomas como en la mortalidad por una gran cantidad de condiciones médicas humanas agudas y crónicas, cuya relevancia fue recientemente revisada por Smolensky en un interesante manuscrito publicado en julio del 2014 (Smolensky *et al*, 2014).

El ritmo circadiano es controlado de forma intrínseca por un reloj biológico localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (vea la figura 9.1) (Schwartz *et al*, 1987; Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972; Moore, 1973; Inouye & Kawamura, 1979; Houben *et al*, 2014). Estos ritmos son ciclos fisiológicos y conductuales generados por el reloj biológico antes señalado que recibe información sensorial de los

fotoreceptores retinianos, que junto a otros zeitgebers ayudan a mantener sincronizado este reloj. Para una revisión más detallada de la fisiología del reloj biológico es recomendable la lectura del capítulo 3 de esta obra.

El reloj biológico se halla bajo el control de una serie de genes, aquí mencionaremos a los más importantes, su función y otras implicaciones ya fueron revisadas en el capítulo 5: *NR1D2*, *PER1*, *PER2* y *PER3* (Sabino *et al*, 2014; Mullegama *et al*, 2014); el propósito de esta enumeración es únicamente para recordar la importancia de la genética en el control de las funciones del reloj biológico.

Para obtener un sueño óptimo, el tiempo actual de sueño debe corresponder en el tiempo con el ritmo circadiano y la predisposición a despertar (AASM, 2014). Según la ICSD-3, una alteración del patrón de sueño y despertar recurrente o crónica puede resultar de una disrupción del sistema del reloj circadiano interno o un desajuste entre el tiempo del reloj circadiano del individuo y el ambiente físico y social de 24 horas (AASM, 2014).

Este ritmo circadiano puede perderse o desajustarse por diferentes factores, algunos de ellos pueden afectar el reloj biológico de forma intrínseca, o bien el desajuste puede deberse a factores extrínsecos o ambientales. Una práctica que está adquiriendo cada vez mayor relevancia como agente causal de alteraciones del ritmo circadiano sueño-vigilia es el uso de cafeína y bebidas estimulantes (energéticas) (Spaeth *et al*, 2014; Carskadon & Tarokh, 2014; Wesensten, 2014). El desajuste del ritmo circadiano da lugar a los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia (TRCSV). Estos trastornos se caracterizan por la dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido en las horas deseadas, lo que desencadena un patrón de sueño alterado. De acuerdo a la ICSD-3, "la mayoría de los TRCSV surgen cuando existe una substancial pérdida de sincronía entre los ritmos internos y el tiempo requerido por las actividades escolares, laborales o sociales del paciente" (AASM, 2014).

Estos trastornos se caracterizan por la existencia de un desajuste cronofisiológico (desajuste entre los ritmos biológicos del sueño y las demandas externas de conducta de vigilia), pueden manifestarse clínicamente como insomnio o hipersomnia en momentos inadecuados para los requerimientos de una persona. Una vez la persona afectada duerme, la arquitectura del sueño es normal. En la mayoría de casos estos trastornos no implican la presencia de una lesión estructural a nivel cerebral.

La ICSD-3 incluye dentro de este grupo de entidades a las siguientes (AASM, 2014):

- Fase sueño-vigilia retrasada.
- Fase sueño-vigilia adelantada.
- Ritmo sueño-vigilia irregular.
- Ritmo sueño-vigilia de no-24 horas.
- Trastorno por Cambio de horario laboral.
- Jet-lag
- TRCSV no especificados en otro sitio.

Comparado con la ICSD-2 (AASM, 2005), donde se clasifican como “trastornos del sueño del ritmo circadiano”, en la ICSD 3 (AASM, 2014) estos trastornos se identifican como “trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia” destacando la importancia del patrón cíclico de 24 horas en las entidades relacionadas con este diagnóstico (Sateia, 2014).

Diversos estudios han estimado que los TRCSV afectan hasta un 3% de la población adulta, además se estima que 10% de los adultos y 16% de los adolescentes con trastornos del sueño, padecen TRCSV (Schrader *et al*, 1993; Yazaki *et al*, 1999; Ando *et al*, 2002; Wyatt, 2004; Barion & Zee, 2007; Crowley *et al*, 2007).

Los criterios generales para TRCSV, de acuerdo a la ICSD-3, requieren que se cumplan los siguientes 3 ítems (AASM, 2014):

- Un patrón crónico o recurrente de disrupción del patrón del ritmo sueño-vigilia debido primordialmente a alteración del sistema circadiano endógeno o a la pérdida de sincronía entre el ritmo circadiano endógeno y las necesidades o requerimientos de sueño-vigilia con el ambiente físico o la agenda social y laboral del individuo.
- La alteración del ritmo circadiano conduce a síntomas de insomnio, somnolencia excesiva o ambos.
- Las alteraciones del sueño y del despertar causan malestar clínicamente significativo o alteración en el funcionamiento mental, físico, social, ocupacional, educacional o en otras áreas importantes del funcionamiento.

En términos generales la importancia de los TRCSV radica en su impacto sobre la salud física y el funcionamiento psicosocial de la persona afectada. Existen reportes de trastornos gastrointestinales y cardíacos, incremento de accidentes laborales, accidentes de tránsito, divorcios, consumo de sustancias (Hales *et al*, 2001) relacionados con estos trastornos.

Un estudio reciente evaluó la alteración del ritmo circadiano en ratones y evaluó los efectos de imipramina y N-acetilcisteína en los cambios inducidos por la disrupción del ritmo. El estudio identificó cambios conductuales leves pero significativos después del cambio de régimen de luz, sugiriendo —según el criterio de los autores— que las repeticiones de estas alteraciones del ritmo a lo largo del tiempo podrían contribuir a alteraciones conductuales persistentes, sobre todo ansiedad y trastornos del estado anímico. Los resultados obtenidos también sugieren que la imipramina podría contribuir a hacer más sostenidos estos cambios del ritmo; mientras la N-acetilcisteína previnió efectivamente la ansiedad debida a los cambios del ritmo (Pilz *et al*, 2014). Este tipo de estudios es importante porque a pesar de que no se ha establecido claramente los mecanismos por los cuales las alteraciones circadianas del ritmo sueño/vigilia podrían ser un factor causal de múltiples trastornos psiquiátricos, es incuestionable la relación existente entre muchos trastornos psiquiátricos y las alteraciones del ritmo circadiano. En este sentido merece ser citado el trabajo de Landgraf *et al*, publicado en octubre de 2014, que propone un medio a través del cual alteraciones del reloj circadiano podrían constituir un mecanismo subyacente común que, a través de la modulación de la respuesta biológica al estrés, afecta a varios trastornos psiquiátricos (especialmente: trastorno de estrés post-traumático, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno por uso de alcohol y esquizofrenia) (Landgraf *et al*, 2014).

Otra patología muy relacionada con los TRCSV la constituyen los trastornos por uso de sustancias que muchas veces contribuyen a la disregulación del ciclo sueño-vigilia e interactúan entre ellas en dos sentidos: por una parte, las adicciones favorecen el apareamiento de insomnio; y por el otro, el insomnio facilita las recaídas en los periodos de abstinencia (Conroy & Arnedt, 2014).

Los TRCSV se han asociado con el bienestar general del individuo (de Souza & Hidalgo, 2014); además —con excepción del Jet Lag— se han asociado a múltiples alteraciones, entre las que destacan: alteración de la microbiota intestinal (Voigt *et al*, 2014), ansiedad (Hansen, 2014; Samaranayake *et al*, 2014; Sivertsen *et al*, 2014a), cáncer (Voigt *et al*, 2014), estado pre-inflamatorio (Machado & Koike, 2014), diabetes tipo 2 (Koren *et al*, 2015), depresión (Hansen, 2014; Machado & Koike, 2014; Sivertsen *et al*, 2014a), disfunción cognitiva

(Yaffe *et al*, 2014; Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Alzheimer (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Huntington (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Parkinson (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad inflamatoria del intestino (Voigt *et al*, 2014), enfermedades cardiovasculares (Gamaldo *et al*, 2014; Machado & Koike, 2014), obesidad (Voigt *et al*, 2014; Koren *et al*, 2015), resistencia a la insulina (Altaf *et al*, 2014; Koren *et al*, 2015), síndrome metabólico (Okura & Higaki, 2014; Koren *et al*, 2015), síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Sivertsen *et al*, 2014a), trastornos neurodegenerativos (Vladenovic *et al*, 2014; Voigt *et al*, 2014).

Estudios recientes en modelos animales de trastorno bipolar han encontrado que los individuos que muestran dificultades para recuperarse de una disrupción del ritmo circadiano pueden ser vulnerables de desarrollar trastorno bipolar (Jung *et al*, 2014).

Además, estudios recientes han demostrado que la disfunción del sueño y la alteración del ritmo circadiano resultan en up-regulation de las citocinas inflamatorias convirtiéndose en un potencial disparador de enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo a la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y otras) (Lange *et al*, 2010; Ali & Orr, 2014; Parek *et al*, 2014; Rahman *et al*, 2014) y alteraciones de la función inmune (Lasselin *et al*, 2014; Rahman *et al*, 2014).

El embarazo es una condición fisiológica que frecuentemente suele acompañarse de diversos trastornos del sueño, particularmente los TRCSV, y en la cual pueden empeorar algunos trastornos pre-existentes, aún no se tiene muy claro el impacto de estos trastornos sobre la salud y desarrollo fetal (Oyiengo *et al*, 2014).

Por otra parte, se ha señalado que los trastornos del ritmo circadiano del sueño son un importante factor de riesgo de depresión (Pilz *et al*, 2014). Además, un estudio realizado recientemente en 10 participantes de un vuelo transmeridiano y 10 controles sugiere la existencia de un impacto negativo del jet lag sobre importantes funciones cognitivas tales como introspección, regulación emocional y toma de decisiones a los pocos días de que el individuo ha llegado a su destino (Fernández Coutinho *et al*, 2014).

Datos publicados muy recientemente provenientes del estudio de la cohorte de HEIJO-KYO utilizando modelos de regresión lineal multivarianza sugieren la existencia de una relación significativa entre la exposición nocturna a la luz y el desarrollo de arterosclerosis carotídea en la población de adultos mayores (Obayashi *et al*, 2014).

Evidencia reciente proveniente de estudios en ratones apoya un posible rol de la N-acetilcisteína en la prevención de las alteraciones del ritmo circadiano inducidas por la ansiedad (Pilz *et al*, 2014).

Todos los datos citados anteriormente refuerzan la importancia de un sueño adecuado a cualquier edad y sus implicaciones en la salud general de la persona.

En la evaluación clínica de los TRCS se utilizan diferentes herramientas (Ando *et al*, 2002; Sack *et al*, 2007).

1. Historia de sueño, que incluya datos proporcionados tanto por el paciente como por su compañero(a) de cama.
2. Los registros diarios de sueño (aportan datos cualitativos y cuantitativos respecto al sueño) y la actigrafía, la cual es útil en la evaluación longitudinal de patrones de sueño y de respuesta al tratamiento, además es particularmente útil como ayuda diagnóstica en trastornos de tipo fase de sueño adelantada o retrasada, ciclo de no 24 horas y trabajo por turnos rotativos. Ambos estudios se recomienda realizarlos por al menos 14 días seguido para incluir días laborables y no laborables.
3. Cuestionarios de Matutinidad-Vespertinidad (Morningness-Eveningness Questionnaire): útil para establecer los cronotipos o preferencias circadianas matutinas o nocturnas, las cuales en caso de ser extremas pueden desempeñar un papel importante en los TRCSV.
4. Estudios fisiológicos: aparición de melatonina en plasma o saliva, con luz tenue, y niveles urinarios de 6-sulfatoximelatonina, también pueden proporcionar importante información diagnóstica
5. Polisomnografía: No tiene indicación de rutina para el diagnóstico de TRCS, pero puede ser de gran utilidad para descartar otros trastornos primarios del sueño.

Tipo Fase del sueño retrasada

La fase de sueño retrasada es el más común de los trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia (Nesbitt & Dijk, 2014). La Academia Americana de Medicina del Sueño estima que un 10% de los pacientes que se presentan en clínicas de sueño con quejas de insomnio recurrente presentan un trastorno del sueño del tipo fase del sueño retrasada (AASM, 2014). En 40 % de los pacientes se ha reportado relación con antecedentes familiares y se ha sugerido la presencia de polimorfismos en *HPER3*, *arilalkilamina N-acetiltransferasa*, *antígeno leucocitario humana* y otras variaciones genéticas (AASM, 2014).

Este trastorno es muy frecuente en la adolescencia y suele asociarse a mal rendimiento escolar y problemas sociales (Saxvig *et al*, 2012). De hecho, en esta edad y en adultos jóvenes, debe diferenciarse del sueño normal ya que en ambos grupos de edad son frecuentes las agendas de sueño retrasadas o intermitentes sin el consecuente malestar o alteración en el funcionamiento (AASM, 2014).

Se ha señalado que las personas con síndrome de fase de sueño retrasada, así como los que presentan formas progresivas más severas tipo sueño-vigilia de no 24 horas y los pacientes con enfermedades del espectro bipolar podrían compartir las tendencias genéticas para ciclos circadianos retrasados o enlentecidos (Kripke *et al*, 2014).

El tipo fase de sueño retrasada, se caracteriza porque el tiempo habitual de sueño-despertar se halla retrasado, usualmente más de dos horas del tiempo habitual o socialmente aceptado; las personas afectadas pueden presentar dificultad extrema para despertar y confusión matutina y presentan una mayor incidencia de trastornos mentales (especialmente trastornos del estado de ánimo o ansiedad) (AASM, 2014). Estas personas, de forma característica se acuestan muy tarde y se levantan tarde.

Las personas que se levantan tarde tienen mayor tendencia a sufrir de depresión y mayor incidencia de enfermedades del espectro bipolar, además se ha propuesto un posible rol de las alteraciones circadianas en el inicio, mantenimiento y recurrencia de los trastornos del estado de ánimo (Sadeh *et al*, 1995; Wirz-Justice & van den Hoofdakker, 1999; Cho *et al*, 2008; Germain & Kupfer, 2008; Srinivasan *et al*, 2009; Lee *et al*, 2011; Merikanto *et al*, 2013; Robillard *et al*, 2013a, 2013b).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cinco criterios) (AASM, 2014):

- A. Retraso significativo en la fase del episodio mayor de sueño en relación con el tiempo de sueño y el tiempo del despertar deseados o requeridos, evidenciados por la queja crónica o recurrente (tanto de parte del paciente como de su cuidador) de incapacidad para conciliar el sueño y dificultad para despertar a la hora deseada o requerida.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Cuando a los pacientes se les permite elegir su horario *ad libitum* presentarán una mejoría en la calidad y duración del sueño esperados para su edad y mantendrán una fase tardía del patrón de sueño-vigilia de 24 horas.
- D. Los registros de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 7 días (preferiblemente 14 días) demuestran un retraso en el tiempo del período habitual de sueño. Durante este monitoreo debe incluirse tanto días laborables como no laborables.
- E. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño. O de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

De acuerdo con la ICSD3 (AASM, 2014), los cuestionarios estandarizados de cronotipo son herramientas útiles para evaluar el cronotipo matutino y el vespertino y para determinar cuando el atardecer circadiano contribuye preferentemente a las dificultades en la iniciación del sueño entre quienes no cumplen todos los criterios de este desorden. La demostración del retraso en el tiempo de otros ritmos circadianos como el de la melatonina (medida por el inicio de la secreción de melatonina con luz tenue o la 6 sulfatoximetatonina urinaria —el principal metabolito de la melatonina— medida en un periodo de 24 horas), es deseable para confirmar el retraso de fase circadiana.

Tabla 9.1.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo fase de sueño retrasada (AASM, 2014)

- Sueño normal en adolescentes y adultos jóvenes.
- Insomnio crónico.
- Otras causas de dificultad para iniciar o mantener el sueño.
- Otras causas de somnolencia diurna excesiva.
- Inadecuada higiene del sueño.
- Síndrome de sueño insuficiente.

Recientemente fue publicado un estudio realizado en 2012 con adolescentes de la muestra del youth@hordaland-survey, un gran estudio basado en la población en el condado de Hordaland en Noruega, que incluyó 9,338 adolescentes (53.5% mujeres), comparando los problemas de salud mental, la resiliencia y las características familiares en adolescentes con y sin la fase de sueño retrasada. Del universo se encontró 306 adolescentes (prevalencia 3.3%) con criterios diagnósticos para fase de sueño retrasada de acuerdo a la ICSD-2. Los adolescentes con fase de sueño retrasada reportaron mayores niveles de ansiedad, depresión y síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, además de niveles más bajos de resiliencia. Los predictores más significativos de fase de sueño retrasada fueron falta de atención (Odds ratio 2.11), la falta de una adecuada estructura personal (Odds ratio 2.07), pobre educación de los padres (Odds ratio 1.85), educación elevada de los padres (Odds ratio 1.91),

desintegración familiar (Odds ratio 1.81), hiperactividad/falta de atención (Odds ratio 1.71) y pobre economía familiar (Odds ratio 1.59) (Sivertsen *et al*, 2014a).

Un reciente meta-análisis en trastornos primarios del sueño (incluyendo trastorno tipo fase de sueño retrasada) incluyó 19 estudios que involucraron a 1683 sujetos encontró que el uso de melatonina es efectivo para disminuir la latencia del inicio del sueño, incrementar la duración del sueño y mejorar la calidad del sueño (Ferracioli-Oda *et al*, 2013).

Tipo Fase del sueño adelantada

El TRCSV tipo fase del sueño adelantada es menos frecuente que el TRCSV tipo fase del sueño retrasada, su prevalencia se ha estimado en el 1 % de la población general (Zee *et al*, 2013), se caracteriza por un adelanto involuntario en el horario de sueño (Hida *et al*, 2014, Paine *et al*, 2014) el inicio del sueño y el despertar suelen ocurrir típicamente dos o más horas antes del tiempo deseado o requerido; la persona afectada suele quejarse de insomnio o somnolencia diurna excesiva (AASM, 2014).

Tabla 9.2.

Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo fase de sueño adelantada (AASM, 2014)

- Patrones de sueño normal en ancianos y muy jóvenes que mantienen agendas de sueño avanzadas sin malestar o alteración de la funcionalidad.
- Debe distinguirse de otras causas de despertar temprano incluyendo insomnio crónico.
- Pobre higiene del sueño.
- Irregularidades en la agenda de sueño-despertar. TRCSV de no 24 horas.
- Episodio depresivo.

La transición a través de la adolescencia suele ir acompañada de cambios en el sueño, por lo general los adolescentes se acuestan más tarde y se levantan más temprano durante los días de actividad escolar, y durante los fines de semana se levantan más tarde.

La sociedad moderna facilita aún más estos hábitos; la luz blanca de nuestros hogares, la televisión, el internet, las exigencias escolares, etc..., son factores que facilitan la pérdida del ritmo circadiano sueño vigilia y el apareamiento de este tipo de trastornos.

Se ha señalado que los adolescentes prematuros tienen más tendencia a padecer de TRCSV tipo fase de sueño adelantada (Hibbs *et al*, 2014) además, estudios realizados con actigrafía han encontrado que los adultos jóvenes nacidos prematuramente se despiertan 40 minutos antes que los nacidos a término (Björkqvist *et al*, 2014).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cinco criterios) (AASM, 2014):

- A. Adelanto significativo en la fase del episodio mayor de sueño en relación con el tiempo de sueño y el tiempo del despertar deseados o requeridos, el cual se evidencia por la queja crónica o recurrente (tanto de parte del paciente como de su cuidador) de incapacidad o dificultad para despertar a la hora deseada o requerida, junto con incapacidad de permanecer dormido hasta la hora deseada o requerida.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Cuando a los pacientes se les permite elegir su horario de acuerdo con su reloj biológico interno, la calidad y duración del sueño mejoran con un tiempo de sueño consistente pero avanzado.
- D. Los registros de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 7 días (preferiblemente 14 días) demuestran un adelanto en el tiempo del período habitual de sueño. Durante este monitoreo debe incluirse tanto días laborables como no laborables.
- E. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño, o de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

Tipo ciclo sueño-vigilia irregular

La integridad del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia es esencial para mantener una adecuada salud física y mental, y los ciclos irregulares del ritmo sueño vigilia predisponen al apareamientos de diferentes patologías.

Este trastorno se caracteriza por la ausencia de un ritmo circadiano sueño-vigilia claramente definido, el patrón crónico o recurrente de sueño-vigilia se encuentra temporalmente desorganizado, de forma que los episodios de sueño y vigilia se presentan de forma variable en un período de 24 horas (AASM, 2014).

Un estudio reciente evaluó las preferencias circadianas y la regularidad del tiempo de levantarse de la cama, encontrando que los pacientes bipolares son más susceptibles de presentar preferencias circadianas matutinas y tiempo irregular para levantarse de la cama (Baek *et al*, 2014). La preferencia nocturna, el tiempo irregular de sueño-vigilia y la estacionalidad se han reportado previamente en pacientes con trastorno del estado de ánimo (Shin *et al*, 2005; Ahn *et al*, 2008; Eidelman *et al*, 2010; Choi, 2011, McClung, 2013; Touitou, 2013). Además, la duración del sueño se ha asociado a dislipidemia en pacientes con trastorno bipolar en remisión clínica (Soreca *et al*, 2012).

Tabla 9.3.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo sueño-vigilia irregular (AASM, 2014)

- Pobre higiene del sueño.
- Mantenimiento voluntario de una agenda de sueño irregular.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Otros trastornos del sueño.
- Trastorno del sueño secundario al uso de medicamentos.

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo sueño-vigilia irregular (deben cumplirse los cuatro criterios) (AASM, 2014):

- A. El paciente o el cuidador reportan un patrón crónico o recurrente de sueño irregular y episodios de despertar a lo largo de periodos de 24 horas, caracterizados por síntomas de insomnio durante los periodos programados de sueño (usualmente en la noche), somnolencia excesiva durante el día, o ambos.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Los registros de sueño y, cuando es posible, monitoreo actigráfico por lo menos durante siete días, preferiblemente 14 días muestran periodos no mayores de sueño y múltiples periodos de sueño irregular (al menos 3) durante un periodo de 24 horas.
- D. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño. O de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

El trastorno se presenta de forma más frecuente asociado a trastornos neurodegenerativos (demencia) y trastornos del neurodesarrollo en niños (AASM, 2014).

Tipo Ciclo Sueño-Vigilia de no 24 horas

Este trastorno se catalogaba en la ICSD-2 como trastorno del ritmo circadiano del sueño que corre de manera independiente ("Free-running type circadian rhythm sleep disorder") y se caracteriza por la pérdida de la sincronización entre el ritmo circadiano interno y el ciclo luz-obscuridad de 24 horas. Esta condición es relativamente frecuente en personas no videntes e inusual en personas videntes (Flynn-Evans *et al*, 2014; Yanagihara *et al*, 2014).

Tabla 9.4.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo sueño-vigilia de no 24 horas (AASM, 2014)

- Pobre higiene del sueño.
- Problemas conductuales del sueño.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Trastornos neurológicos (especialmente ceguera, pero también demencia y retraso mental)

El trastorno se caracteriza por la presencia de insomnio o síntomas de somnolencia excesiva debidos al reloj circadiano interno, este periodo puede ser menor o, con más frecuencia, mayor de 24 horas, y como este reloj interno no se halla sincronizado con el ciclo luz-oscuridad de 24 horas, los síntomas dependerán de cuando el paciente trata de dormir con relación a este último ciclo (AASM, 2014).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cuatro criterios) (AASM, 2014):

- A. Existe historia de insomnio, somnolencia diurna excesiva, o ambos, los cuales se alternan con episodios asintomáticos debidos a la pérdida de sincronía entre el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas y el ritmo circadiano de propensión sueño-vigilia.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Los registros diarios de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 14 días (preferiblemente más largo en personas no videntes) demuestran un patrón del tiempo de sueño-despertar que típicamente se retrasa cada día, con un periodo circadiano usualmente mayor de 24 horas.

- D. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño. O de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

De acuerdo a las notas de la ICSD3 (AASM, 2014): Los pacientes se pueden presentar con un retraso progresivo del patrón de sueño-vigilia, insomnio intermitente y somnolencia excesiva, estos síntomas dependerán de cuando el individuo trata de dormir de acuerdo al ritmo circadiano sueño-vigilia y la magnitud del retraso diario dependerá del período circadiano endógeno y puede ir de menos de 30 minutos (cuando el período es cercano a 24 horas) a más de una hora (cuando el período es mayor de 25 horas); la sintomatología episódica usualmente comienza con un incremento gradual en la latencia de sueño y retraso en el inicio del sueño; como el ritmo de propensión al sueño cambia a lo largo del día los pacientes pueden tener dificultad para conciliar el sueño durante la noche y mantenerse despiertos durante el día.

Recientemente se reportaron dos casos de pacientes videntes tratados exitosamente con el agonista del receptor 2 de melatonina, Ramelteón (Yanagihara *et al*, 2014).

Tabla 9.5.

Efectos del trabajo en turnos rotativos sobre la salud de los trabajadores (Costa, 1996; Krause *et al*, 1997; Åkerstedt, 1998; Sokejima Kagamimori, 1998; Kawakami *et al*, 1999; Nylén *et al*, 2001; Horowitz & Tanigawa, 2002; Nakanishi *et al*, 2002; Härmä, 2003; Schwartz & Roth, 2006; Koren *et al*, 2015).

- Alteración de los ritmos circadianos normales de las funciones psicofisiológicas.
- Deterioro de la salud en general: <ul style="list-style-type: none"> o Alteración de los hábitos alimenticios. o Problemas gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Colitis. ▪ Gastroduodenitis. ▪ Úlcera péptica. o Problemas de la salud mental: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ansiedad. ▪ Depresión. ▪ Estrés crónico. ▪ Fatiga crónica. o Problemas cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad isquémica del corazón. ▪ Hipertensión. ▪ Infarto miocárdico. o Problemas metabólicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes tipo 2. ▪ Obesidad. ▪ Pobre control de la glucemia. ▪ Síndrome metabólico. o Trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia
- Dificultad para mantener las relaciones usuales (familiares y sociales) con impacto negativo sobre las relaciones maritales, cuidado de los niños y contacto social.
- En la mujer puede alterar la función hormonal y reproductiva, así como su rol familiar.
- Interfiere con la eficiencia y el rendimiento laboral, aumentando la incidencia de errores y accidentes.
- Retiro por discapacidad.

cas en general, plantas procesadoras, etc.), transporte, etc...

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo trabajo con turnos rotativos (deben cumplirse los cuatro) (AASM, 2014):

- A. El paciente se queja de insomnio o somnolencia excesiva diurna, acompañado de reducción total del tiempo total de sueño, asociados a una agenda de trabajo que recurrentemente se traslapa con el tiempo usual destinado para el sueño.
- B. Los síntomas han estado presentes y asociados a jornadas laborales con turnos rotativos por al menos tres meses.

Tipo trabajo con turnos rotativos (Shift work)

Este es un trastorno del ritmo circadiano sueño/vigilia caracterizado por quejas referentes a somnolencia excesiva o insomnio relacionados con la agenda laboral (AASM, 2014).

En realidad es un trastorno muy frecuente, con severas implicaciones para la salud en general, pero sub-diagnosticado (Schwartz & Roth, 2006).

Las exigencias del mundo moderno, llevan a que cada vez más trabajadores tengan jornadas irregulares de trabajo (horas extras, turnos nocturnos, turnos rotativos, etc...). El trabajo en turnos rotativos (en especial aquellos que implican hacer turnos de noche) tienen un efecto negativo sobre la salud de los trabajadores y provocar diversos efectos, y aunque los trastornos del sueño constituyen los problemas reportados con más frecuencia (Åkerstedt, 1998), estos trabajadores pueden sufrir una serie de consecuencias como las descritas en la tabla 9.5.

Sólo en los EEUU se ha estimado que existen alrededor de 6 millones de personas que laboran jornadas nocturnas o hacen turnos rotativos (Schwartz & Roth, 2006). Este es un problema ampliamente distribuido por todo el orbe y los trabajadores más expuestos a este tipo de trabajo incluyen: trabajadores del sector salud (enfermeras, médicos residentes, etc.), trabajadores del sector seguridad (guardias de seguridad, vigilantes, policías, ejército, etc.), trabajadores de la industria (fábricas en general, plantas procesadoras, etc.), transporte, etc...

- C. Los registros de sueño y el monitoreo con actigrafía (cuando sea posible y preferiblemente con medidas concurrentes de exposición a la luz) por al menos 14 días (laborales y no laborales) demuestran un patrón de sueño y despertar alterado.
- D. Las alteraciones del sueño y/o despertar no se explican mejor por la presencia actual de otro trastorno del sueño, un trastorno médico o neurológico, un trastorno mental, uso de medicamentos, pobre higiene del sueño o un trastorno por uso de sustancias.

Algunos investigadores han estudiado la relación existente entre el tipo de trabajo con turnos rotativos y las concentraciones séricas de vitamina D así como la forma en que esto afecta en la incidencia de cáncer de mama en la mujer con diferentes resultados (He & Robb, 2014; He *et al*, 2014), sin embargo el meta análisis de He que incluyó un total de 28 estudios arroja datos más consistente de la relación entre las alteraciones circadiana y el riesgo de cáncer de mama (He & Robb, 2014).

Además, el tipo de trabajo con turnos rotativos a largo plazo se ha asociado con deterioro de la función cognitiva (Marquié *et al*, 2014).

Tabla 9.6.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo trabajo con turnos rotativos (AASM, 2014).

- Otros trastornos primarios del sueño.
○ Apnea obstructiva del sueño.
○ Narcolepsia
- Sueño insuficiente relacionado a actividades cotidianas conflictivas, o interferencia ambiental con el sueño.
- Otro TRCSV.
- Insomnio crónico.
- Abuso o dependencia de alcohol o drogas.

La administración de armodafinilo 150 mg al inicio del turno de noche mejora el rendimiento en las pruebas simuladas de conducción de vehículos en pacientes con trastorno del sueño del tipo trabajo con turnos rotativos; los efectos sobre la somnolencia, la cognición y la conducción se encontraron hasta 9.5 horas después de la administración (Drake *et al*, 2014).

Jet Lag

Los avances alcanzados por la humanidad en el área del transporte, permiten recorrer grandes distancias en corto tiempo, los vuelos modernos en aviones a reacción nos permiten desplazarnos rápidamente a través varias zonas horarias, este cambio de zonas puede afectar la sincronización de nuestro ritmo circadiano sueño-vigilia llevándonos a manifestar dificultad para iniciar o mantener el sueño, somnolencia diurna, fatiga, malestar general, alteración de la concentración y la memoria desempeño en general y otros síntomas inespecíficos asociados, condición conocida como "Jet Lag". Estos síntomas afectan principalmente a las personas que hacen viajes transmeridianos, a los pilotos y sobrecargos de las aerolíneas. En 2009, la cantidad de personas que se movilizaron en aerolíneas fue estimada en alrededor de 2 billones (Silverman & Gendreau, 2009), muchos de los cuales sufren de jet lag, este dato puede darnos una idea de la importancia del mismo.

Cuando se cambia rápidamente de una a otra zona horaria, el reloj biológico interno sigue programado según las señales ambientales del lugar de origen y el ajuste a las señales ambientales del lugar de llegada ocurre lentamente.

La severidad y duración de los síntomas tiende a relacionarse con el número de zonas horarias cruzadas y la capacidad de conciliar el sueño mientras se viaja, la exposición a tiempos circadianos apropiados en el nuevo ambiente, la tolerancia a la desincronización circadiana cuando se está despierto durante la noche biológica, y la dirección del vuelo (los viajes hacia el Este que requieren avanzar en el ritmo circadiano y las horas de sueño-vigilia, resultan usualmente más difíciles de ajustar que los viajes hacia el Oeste (Waterhouse *et al*, 2000; AASM, 2014).

El Jet lag crónico altera la sincronía de los ritmos circadianos normales y la vida social de la persona afectada, además se ha asociado a incremento de los problemas de salud como úlceras, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, cáncer de mama y dificultades reproductivas, además ejerce efectos agudos sobre la seguridad y la productividad (Marquié *et al*, 2014).

En términos generales, el Jet Lag, es un trastorno benigno y autolimitado, con una duración promedio de dos a tres días. Se ha señalado la intensidad de la fatiga como un predictor de Jet Lag (Waterhouse *et al*, 2000).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para el Jet Lag (deben cumplirse los tres) (AASM, 2014):

- A. El paciente se queja de insomnio o somnolencia excesiva diurna, acompañado de reducción total del tiempo total de sueño, asociados a vuelos transmeridianos en jet, a través de por lo menos dos zonas horarias.
- B. Lo anterior se asocia a alteración de la función diurna, malestar general o síntomas somáticos (por ejemplo, alteraciones gastrointestinales) en el primer o segundo día después del viaje.
- C. La alteración del sueño no se explica mejor por otro trastorno del sueño actual, un trastorno médico o neurológico, trastorno mental, uso de fármacos o un trastorno por uso de sustancias.

El Jet lag puede afectar a individuos de todas las edades, sexos y grupos raciales, sin embargo este aspecto no ha sido adecuadamente estudiado; en general no hay estudios de prevalencia y se ignora la relación existente entre el jet lag y la edad del individuo, aunque algunos datos sugieren que los jóvenes podrían ser más susceptibles (AASM, 2014).

Un estudio realizado recientemente evaluó en 13 hombres físicamente activos, el efecto de la higiene del sueño y la luz brillante artificial sobre el rendimiento físico luego de un vuelo internacional simulado. Las condiciones de vuelo simulado se realizaron en una habitación hipóxica y normobárica; el rendimiento físico, los síntomas subjetivos de jet lag y el estado de ánimo fueron evaluados en la mañana y tarde del día previo y dos días después del viaje simulado; la cantidad y calidad de sueño también fue monitoreada. Los autores concluyen que si bien se observa reducción en el nivel de fatiga, no se observó mejoría aparente en la recuperación del rendimiento físico (Fowler *et al*, 2014).

Tabla 6.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo Jet Lag (AASM, 2014)

- Otros trastornos mentales, físicos o del sueño.
- Condiciones médicas subyacentes.
- Insomnio crónico.

La administración de Melatonina se ha sugerido como suplemento para ayudar a incrementar el tiempo total de sueño en individuos que sufren restricción de sueño o agendas de sueño alteradas, así como para aliviar la fatiga relacionada con el jet lag y restaurar el ciclo sueño-vigilia corporal

(Carter & Juurlink, 2012; Samuels, 2012; Costello *et al*, 2014). El tipo de dosis más apropiada no ha sido bien determinado ya que depende tanto de la dirección del vuelo como de la distancia recorrida (Al-Omary, 2013). La combinación de melatonina con terapia lumínica ha mostrado ser efectiva (Kovacic & Samanathan, 2013).

En pacientes que no responden a la melatonina se ha utilizado sedantes de acción media (20-30 minutos) y vida media intermedia (6 hrs) como zopiclona, eszopiclona y temazepan; sedantes de acción ultra corta (<15 minutos) y vida media corta (4 hrs), como zaleplón o zolpidem (Samuels, 2012).

Un estudio publicado recientemente encontró que el péptido intestinal vasoactivo en una dosis por debajo de 100 nM sincroniza las células del sistema nervioso central, y por encima de 100 nM reduce la sincronía, esta propiedad lo coloca como un potencialmente candidato para reducir el jet lag (An *et al*, 2013).

En síntesis, el diagnóstico y tratamiento adecuado de los TRCSV es de vital importancia por el impacto de los mismos sobre la salud general del paciente y sobre su calidad de vida, el tratamiento debe hacerse sobre una base racional y ética, utilizando el o los fármacos y medidas adicionales adecuadas para cada tipo de trastorno y de acuerdo a la edad del individuo.

Lecturas adicionales sugeridas

- Inouye ST & Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 76(11):5962-5966. PMID: 293695; PMCID: PMC411773. Free PMC article.
- Klein DC, Moore RY & Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. New York: Oxford University Press, 1991.
- Menaker M, Takahashi JS & Eskin A (1978). "Island" containing the suprachiasmatic nucleus, *Annu Rev Physiol*. 40:501-526. PMID: 345954.
- Moore RY (1973). Retinohypothalamic projections in mammals: a comparative study. *Brain Res*. 49(2):403-409. PMID: 4124397.
- Moore RY & Eichler VB (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 42(1):201-206. PMID: 5047187. PMID: 3470750. PMCID: PMC304503. FREE PMC article.
- Schwartz WJ, Gross RA & Morton MT. The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84(6):1694-1698.
- Stephan FK & Zucker I (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 69(6):1583-1586. PMID: 4556464. PMCID: PMC426753. Free PMC article.
- Videnovic A, Lazar AS, Barker RA & Overeem S (2014). 'The clock that time us' – circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov 11. PMID: 25385339