



Variabilidad circadiana en las medidas de sueño objetivas predicen la recaída a episodios afectivos en el trastorno bipolar: hallazgos de la cohorte APPLE

Introducción

El sueño alterado, común en pacientes con trastorno bipolar, es un síntoma importante de los episodios afectivos:

- Durante episodios maníacos, disminuye la necesidad de sueño.
- Los episodios depresivos se caracterizan por insomnio o hipersomnia.
- En pacientes eutímicos incluso el 70% informa niveles significativos de alteración del sueño diario.

Aunque la alteración en el sueño ha sido reconocida como una característica central del trastorno bipolar, su relación con las recaídas a episodios afectivos sigue siendo controversial. Estudios previos sugieren una asociación entre la mala calidad subjetiva del sueño y un empeoramiento subsecuente de los síntomas del estado de ánimo. Sin embargo, estudios recientes con mediciones objetivas del sueño mediante actigrafía no han encontrado una asociación con recaídas de episodios afectivos.

En este estudio naturalista, multicéntrico, prospectivo de cohorte de 2 años llamado "Asociación entre la Patología del Trastorno Bipolar y la Exposición a la Luz en la Vida Diaria (APPLE)" se investigó el efecto del sueño, medido objetivamente mediante actigrafía, sobre las recaídas afectivas en 193 pacientes con trastorno bipolar.

Se reclutaron sujetos de agosto de 2017 a mayo de 2019 y se les hizo seguimiento hasta mayo de 2021. Participaron adultos de 18 a 75 años con trastorno bipolar (I o II, según el DSM-5) diagnosticados por un psiquiatra experimentado, excluyendo trabajadores nocturnos, riesgo de suicidio alto y episodios maníacos o depresivos agudos.

Los participantes completaron evaluaciones demográficas y clínicas en la clínica y realizaron mediciones en casa durante siete días consecutivos, usando actigrafía en la muñeca no dominante y un diario de sueño. Se dio seguimiento a las recaídas de episodios afectivos durante 2 años. La muestra inicial fue de 218 participantes, excluyendo a 18 y después a 7 más por datos incompletos y pérdida de seguimiento, respectivamente. Se analizaron datos de 193 participantes.

La evaluación del sueño se realizó mediante actigrafía, con cinco parámetros de sueño. Se estimaron la media y la variabilidad para cada parámetro. La evaluación de episodios afectivos se

realizó a lo largo de 2 años, registrada por los psiquiatras en cada visita. Se calculó el tiempo hasta la recaída en episodios afectivos en meses.

Se consideraron covariables como la edad de inicio del trastorno bipolar, la gravedad de los síntomas (usando escalas MADRS y YMRS), la luminosidad y actividad física diurna objetivamente medidas con actigrafía, y la iluminancia nocturna en el dormitorio medida con un fotómetro.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 25.0. Se presentaron variables continuas como medianas e IQR, y variables categóricas como números y porcentajes. Se utilizaron pruebas de Mann-Whitney y chi-cuadrado para comparaciones. Se evaluaron correlaciones diarias de cada parámetro de sueño usando el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < .05$.

Se estimaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular el tiempo hasta la recaída en episodios afectivos. Se utilizaron varios análisis de sensibilidad para examinar los hallazgos del estudio.

Resultados

La mediana de edad de los 193 participantes (107 mujeres y 86 hombres) fue de 44.0 (36.0-53.0) años. Durante el seguimiento de 2 años, 176 (91%) completaron el estudio, con un intervalo medio de visitas de 3.5 (2.2-4.3) semanas. En este periodo, 110 (57%) participantes experimentaron episodios afectivos: 92 (47%) depresivos y 49 (25%) maníacos/hipomaníacos. Comparados con los que no tuvieron episodios, los participantes con episodios eran significativamente más jóvenes (42.5 vs. 47.0 años), presentaban puntuaciones más altas en MADRS (10.0 vs. 5.0 puntos) y YMRS (3.0 vs. 1.0 puntos), una mayor proporción de episodios múltiples en el último año (39% vs. 22%), mayor hora para levantarse (7:15 vs. 6:45), y menor actividad física diurna (154.6 vs. 182.5 activación por minuto).

Los participantes con episodios afectivos presentaban un inicio medio del sueño significativamente más tardío (27:17 vs. 27:04) y mayor variabilidad en el tiempo total de sueño (TST por sus siglas en inglés) y latencia al sueño (SOL por sus siglas en inglés) que los que no los tenían.

Los análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier indicaron que el SOL medio y la variabilidad en el TST estaban significativamente asociados con recaídas de episodios afectivos. Los tiempos estimados medios hasta las recaídas fueron de 12.5 meses y 16.8 meses para variabilidad alta y baja en TST, respectivamente ($p < .001$). Los modelos de riesgos proporcionales de Cox revelaron que un SOL medio más alto y mayor variabilidad en el TST y en la eficiencia del sueño (SE por sus siglas en inglés) estaban significativamente asociados con un aumento en las recaídas de episodios afectivos (modelo univariante).

Aun ajustando la variabilidad en el TST para diversas variables este siguió siendo significativo para aumentar el riesgo de recaídas afectivas (HR, 1.407; IC del 95%, 1.057-1.873). Otros parámetros no fueron significativos en el modelo ajustado.

Este estudio examinó la asociación entre los parámetros de sueño medidos mediante actigrafía y los episodios afectivos subsiguientes en el trastorno bipolar. Se encontró que una mayor variabilidad en el tiempo total de sueño (TST) se asoció significativamente con un aumento en las recaídas de episodios afectivos, principalmente episodios depresivos, incluso después de hacer ajuste por covariables relevantes. Un análisis de sensibilidad mostró consistencia en este hallazgo. También se observó que un retraso en el punto medio del sueño estaba significativamente asociado con episodios depresivos.

Un estudio prospectivo de cohorte de 12 meses con 468 pacientes con trastorno bipolar reveló que una mayor variabilidad en el TST medida subjetivamente con un cuestionario se asociaba con un empeoramiento de los síntomas maníacos y depresivos. Otro estudio transversal con 771 adultos mostró un aumento en las probabilidades de depresión de más del doble por cada hora de aumento en la desviación estándar del TST evaluada con un diario de sueño de 14 días. Además, un reciente estudio de cohorte prospectivo con 2115 médicos en formación reveló que una mayor variabilidad en el TST y el tiempo de vigilia medido con un dispositivo portátil se pudo asociar con un aumento en la prevalencia de la depresión. En concordancia con la evidencia disponible, se encontró que cada hora de aumento en la variabilidad del TST estaba asociada con un aumento del 73% en las recaídas de episodios afectivos y un aumento del 85% en las recaídas de episodios depresivos.

Discusión

Estudios epidemiológicos en sujetos sanos mostraron que los síntomas depresivos se asocian con una reducción en el TST. En general, los síntomas afectivos en el trastorno bipolar se relacionan tanto con insomnio como con hipersomnia. Un estudio anterior con 93 pacientes eutímicos con trastorno bipolar encontró que la duración anormal del sueño (duración media del sueño < 6 h o ≥ 9 h) estaba significativamente relacionada con una recurrencia acelerada de episodios depresivos. El estudio APPLE con una cohorte 2.5 veces mayor nos permitió confirmar que una mayor variabilidad en el tiempo total de sueño en los pacientes podría estar vinculada con recaídas afectivas, realzando la importancia de mantener medidas de higiene de sueño eficaces y continuas, así como explorar de manera obligada en cada visita la calidad del sueño de nuestros pacientes para poder prolongar su tiempo en eutimia.

Joanna Jiménez Pavón

Bibliografía

- Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N., & Kitajima, T. (2023). Circadian variability of objective sleep measures predicts the relapse of a mood episode in bipolar disorder: findings from the APPLE cohort. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 77(8), 442-448. doi: 10.1111/pcn.13556
- Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 74-89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y

Notix[®]

zolpidem

Haciendo del sueño
UNA REALIDAD

**Disponible y al precio
más accesible del mercado.¹**



SSA 2309082002C00480

1. Tomado de precios promedio de diferentes marcas de zolpidem en principales cadenas de farmacias a Febrero 2024.

Material exclusivo para profesionales de la salud.