

# **El grupo de Medicina del Sueño de la Sociedad Neurológica Argentina Comparte**

## **El sueño en Relación a las Funciones Cognitivas**

**Dra. Berrozpe, Elda Cecilia**

Mayo de 2013

Los trastornos del sueño corresponden a un amplio grupo de desórdenes que afectan el desarrollo normal del ciclo sueño-vigilia. La importancia de los mismos radica en su alta prevalencia y en su capacidad para interferir con el desempeño físico, cognitivo y emocional del individuo. Se realizará una breve reseña sobre el rol del sueño en la consolidación de la memoria, las funciones cognitivas en las patologías del sueño más frecuentes y las alteraciones del sueño en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

### **Memoria y etapas del sueño**

Hay un amplio consenso en cuanto al rol fundamental del sueño tanto en la codificación como en la consolidación de la memoria declarativa y no declarativa. Sin embargo, basados en el conocimiento actual, es difícil llegar a establecer el rol específico de cada etapa de sueño en dicho proceso. Esto puede ser explicado por las características de los sujetos estudiados, la especificidad de los test, los paradigmas usados (ej. privación total o selectiva del sueño o características del sueño pre y postaprendizaje), factores emocionales, compromiso de otros ritmos biológicos, etc.

La primera mitad de la noche es rica en sueño lento profundo y es cuando se detectan bajos niveles de acetilcolina y de glucocorticoides en sangre. La segunda mitad tiene mayor densidad de sueño REM. Los husos de sueño se ven predominantemente en etapa N2 de sueño. Todas las etapas, excepto N1, intervienen en la consolidación de la memoria.

Generalmente se citan dos teorías explicativas que no son excluyentes entre sí:

La *teoría del proceso dual*, en la cual el sueño de ondas lentas (SOL) y la etapa REM actuarían por distintos caminos. El SOL tendría un rol en la consolidación de la memoria declarativa y el sueño REM para la no declarativa. Sin embargo, muchos estudios encontraron que el sueño lento profundo mejora las habilidades de procedimiento, el sueño REM también puede facilitar la memoria declarativa y que los husos de sueño en N2 tanto la declarativa como la no declarativa.

La *teoría secuencial o de dos pasos* (Giuditta et al) que jerarquiza la importancia de la sucesión ordenada de las distintas etapas del sueño, NREM y REM. El sueño NREM previene la interferencia retroactiva de la información compleja recientemente adquirida y el sueño REM interviene en la consolidación e integración de la información. Por ejemplo, según ensayos realizados, la discriminación visual necesita tanto de SOL como de REM.

La *reactivación* de poblaciones neuronales hipocampales durante el sueño, que han sido activadas durante un aprendizaje es uno de los mecanismos centrales en la consolidación de la memoria.

Recientes estudios indican que las ondas lentas y los husos de sueño, durante las etapas NREM, están involucrados en la *plasticidad sináptica*.

### Ondas lentas del sueño

La consolidación de la memoria declarativa declina con la edad, así como se reduce la cantidad de sueño lento profundo en los adultos mayores.

Durante el SOL se produce una reducción de la actividad sináptica que fue potenciada en la etapa de codificación durante la vigilia. Esto mejoraría el ratio señal/ruido, optimizando la eficiencia del sistema. El SOL es expresión del sueño acumulado y va disminuyendo durante el correr de la noche (factor homeostático). Clásicamente se piensa que beneficia a la consolidación de la memoria declarativa.

Tanto en ratas como en humanos, procesos que llevan a potenciación o depresión sináptica, aumentan o disminuyen respectivamente la actividad de ondas lentas durante el sueño. Por ejemplo, luego de una sesión de aprendizaje visomotor se produce un aumento local de actividad de ondas lentas en el sueño siguiente, correlacionado con el desempeño al despertar.

El SOL también ha sido asociado a la memoria de procedimiento por ejemplo, luego de entrenamiento en tareas complejas de adaptación motora se evidenció un aumento de la actividad de ondas lentas durante el sueño en el lóbulo Parietal derecho, relacionado con mejor performance al día siguiente.

### Husos de sueño

In vitro, la estimulación de husos induce potenciación a corto y a largo plazo en células piramidales corticales. Su densidad y la duración de los mismos se asocian a mayor aprendizaje e incluso a la inteligencia y capacidad de aprender. Se ha ligado a los husos de sueño con el aprendizaje motor y con la memoria episódica.

La etapa 2 de sueño ha sido asociada a la memoria de procedimiento (ej. tareas perceptivos visuales y motoras) y con la declarativa (ej. aprendizaje de pares de palabras).

### Sueño REM

La consolidación de la memoria de procedimiento, el componente emocional y aspectos espaciales de la memoria episódica, el recuerdo de pequeñas historias, frases y la discriminación visual se han asociado al sueño REM.

Durante el sueño REM y justo antes de su inicio se generan las ondas ponto-genículo-occipitales (PGO). En algunos experimentos su estimulación previno el deterioro en la consolidación producido por la privación de sueño REM.

En cuanto a la memoria de procedimiento, Maquet et. al., en estudios por imágenes funcionales (PET), notaron que áreas que habían sido activadas en el aprendizaje se mostraban significativamente más activas durante el sueño REM. También

se evidenció, en otros estudios, un incremento en la densidad de esta etapa luego de la adquisición de conocimiento semántico.

### **Efectos de la privación de sueño**

La carencia de sueño se asocia a somnolencia, irritabilidad, dificultad en la concentración y atención sostenida, menor velocidad de respuesta, déficits en la memoria de trabajo, menor desempeño psicomotor, desorientación espacial, distorsiones perceptuales (ej. visuales), ansiedad, depresión, pensamientos paranoides, alteraciones en la memoria a corto plazo tanto implícita como explícita y en la memoria ejecutiva. Estudios funcionales por imágenes evidenciaron menor metabolismo a nivel de ciertas estructuras como el tálamo, corteza frontal, parietal y temporal, así como en los ganglios basales en sujetos con distintos grados de privación de sueño.

La etapa de recuperación, tanto de la privación de sueño como de un sueño fragmentado, muestra rebote en la densidad de SOL y REM.

### **Síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS)**

Es una condición que afecta a alrededor del 4% de la población masculina y al 2% de las mujeres de edad media. Este porcentaje aumenta en relación al sobrepeso y a la edad de la población estudiada. La prevalencia exacta de deterioro cognitivo en pacientes con SAHOS se desconoce, algunos estudios hablan de que 1 cada 4 pacientes tienen algún grado de disfunción cognitiva.

Los síntomas en esta esfera son frecuentemente reportados por estos pacientes: 3/4 refieren dificultades en el trabajo en cuanto a su eficiencia y capacidades, 2/3 se quejan de alteraciones en la memoria, 3/4 de problemas en mantener la concentración, y 1/3 de alteraciones emocionales y del humor. Además, es un claro factor de riesgo para accidentes vehiculares y laborales.

La atención, las funciones ejecutivas y la memoria se ven afectadas pero los patrones de déficits son menos comprendidos. Es de destacar que los pacientes con deterioro cognitivo preexistente empeoran si tienen un SAHOS no tratado.

Hay que tener en cuenta que estos sujetos generalmente presentan comorbilidades que también se asocian a deterioro cognitivo como el síndrome metabólico, ACV, etc. En forma indirecta, al ser un factor de riesgo independiente para ACV e infartos silentes, el SAHOS también contribuye al riesgo de padecer demencia.

Algunos de los mecanismos fisiopatogénicos sospechados son: fragmentación del sueño, privación crónica de sueño, muerte neuronal por hipoxemia intermitente y compromiso vascular.

La mayoría de los trabajos reportan menor atención sostenida (aún en ausencia de somnolencia) y menor resistencia a las interferencias, alteración de la memoria verbal y visual a corto plazo, alteración en la memoria del trabajo, menor velocidad de respuesta, déficits en la aplicación de nuevas estrategias, menor flexibilidad, mayor número de perseveraciones en errores, menor fluencia verbal, menor motivación y labilidad afectiva.

El grado de compromiso estaría relacionado con la severidad del cuadro. En los casos leves se evidencia un compromiso de la atención y de las funciones ejecutivas de poco impacto, sin hallarse alteraciones significativas en la memoria. En los casos moderados y severos se afectan sustancialmente los 3 componentes produciendo consecuencias negativas en las actividades de la vida diaria.

Uno de los factores involucrados sería la fragmentación del sueño, esto generaría somnolencia, y sería el aspecto que es reversible con el tratamiento (ej. atención, velocidad de respuesta). Las regiones frontales cerebrales son particularmente sensibles a los factores homeostáticos y la privación de sueño altera la atención sostenida y la memoria de trabajo, con menor activación de la corteza prefrontal evidenciada en estudios funcionales.

La hipoxemia y reoxigenación reiteradas serían responsables del daño irreversible a nivel cognitivo (patrón Frontal). Las funciones psicomotoras y constructivas son las más resistentes al tratamiento. En ratas se evidenció apoptosis neuronal luego de 2 semanas de hipoxemia intermitente. La hipoxia transitoria se relaciona con excitotoxicidad mediada por glutamato, peroxidación lipídica, disfunción endotelial y liberación de mediadores inflamatorios.

Hay una asociación significativa entre ApoE4 y SAHOS, y algunos estudios demostraron mayor compromiso cognitivo en estos pacientes.

Estudios por imágenes funcionales han demostrado tanto mayor compensación como menor reclutamiento cerebral en pacientes con SAHOS. Como ejemplo del primer caso, Ayalon et al demostraron el fenómeno de compensación en test de aprendizajes verbales y, como ejemplo del segundo, Thomas et al evidenciaron menor activación en la corteza prefrontal dorsolateral durante un test de memoria del trabajo relacionado con un menor desempeño. Luego de 8 semanas de uso de CPAP no hubo cambios significativos a nivel de las imágenes.

Aunque algunos estudios no mostraron diferencias, otros describen menor volumen de sustancia gris a nivel hipocampal, cingulado anterior, cerebelo, lóbulos Frontal, Temporal y Parietal en pacientes con SAHOS.

El tratamiento de elección es el CPAP, con esto se evidencia objetivamente una mejoría global en la arquitectura del sueño y a nivel subjetivo, mejoría en el desempeño cognitivo diario de los pacientes. Sin embargo, en estudios de investigación, la respuesta al tratamiento con CPAP es variable y muchos trabajos muestran una tendencia positiva sin llegar a evidenciarse un valor significativo. Esto podría deberse a la variabilidad de las muestras y test empleados, a la poca adherencia al tratamiento o a daños irreversibles a nivel cerebral.

Por ejemplo, el tratamiento con CPAP con buena adherencia (6 horas por noche) ha demostrado mejorar el desempeño cognitivo en estos pacientes, por lo menos en lo relacionado a los efectos de la somnolencia. Comparando su uso por 6 hs vs 2 o menos hs por noche, los primeros tienen 8 veces más chances de mostrar un desempeño adecuado a los 3 meses de tratamiento.

## **Insomnio Primario**

El insomnio se caracteriza por la incapacidad para obtener la cantidad y calidad de sueño necesarias para un funcionamiento eficiente durante el día. Habitualmente los pacientes refieren fatiga, irritabilidad, falta de concentración y menor rendimiento físico e intelectual.

Su prevalencia varía entre un 4% y un 48%, según se consideren los criterios diagnósticos o los síntomas relacionados. Se estima que el 6% de la población adulta cumple con criterios clínicos diagnósticos de insomnio y entre el 2 al 4% sufre de insomnio primario. Es más común entre las mujeres y su incidencia aumenta con la edad.

En cuanto a la arquitectura del sueño, los pacientes presentan aumento de la latencia de inicio, menor tiempo total y menor eficiencia del sueño. Así mismo, muestran una reducción en la cantidad de sueño lento profundo y aumento de la etapa N1.

Los estudios controlados que han investigado el rendimiento cognitivo de pacientes con insomnio primario han sido incapaces de demostrar déficits significativos; Estos parecen ser más sutiles que aquellos asociados a otros trastornos del sueño como la narcolepsia o el síndrome de apneas del sueño. Así mismo se diferencia de los resultados en sujetos con privación parcial de sueño.

Más allá de lo que refieren los pacientes en el consultorio, un hallazgo consistente en los estudios es que la cuantificación objetiva de somnolencia (ej. MSLT) no es significativamente diferente a los controles.

Se ha evidenciado una menor velocidad de respuesta en tareas complejas de atención así como en la flexibilidad y memoria del trabajo en algunos ensayos.

Backhaus et al fueron unos de los que hallaron déficits en la consolidación de la memoria declarativa en pacientes con insomnio: en los controles la performance se asoció al SOL, en los pacientes (que presentaron menor cantidad de sueño lento profundo) no se pudo establecer dicha asociación. Sin embargo, se estableció una relación directa con el sueño REM, infiriendo que habitualmente tendría un rol secundario en la consolidación de la memoria declarativa, y en sujetos con insomnio tendría un efecto compensatorio. Los pacientes y los controles tuvieron el mismo desempeño en la etapa de aprendizaje. Aunque se cree que los pacientes insomnes tienen mayor activación del eje hipotálamo-hipofisario- adrenocortical, en este estudio no hallaron mayores niveles de cortisol durante la noche en los pacientes.

Nissen evaluó la consolidación de la memoria no declarativa en pacientes con insomnio hallando una menor performance luego de una noche de sueño, comparado con controles.

## **Narcolepsia**

La Narcolepsia tiene una prevalencia de 2-16/ 10000 habitantes y se caracteriza por excesiva somnolencia diurna, cataplejía, sueño fragmentado, alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas y parálisis del sueño.

A pesar de que un 40-50% de los pacientes se quejan de alteraciones en la concentración, memoria y capacidad de aprendizaje hay poca evidencia a nivel de ensayos clínicos, faltan estudios y algunos resultados son contradictorios.

El sueño se presenta con una latencia acortada, mayor número de despertares y de etapa N1 y hallazgos de etapa REM al inicio del sueño (SOREM).

Se ha evidenciado déficit en la atención sostenida, fluctuación en el estado de alerta, entrecimiento en el procesamiento de información en test que demandan alto control ejecutivo, memoria de trabajo y un deterioro leve de la fluencia verbal.

### **Enfermedad de Alzheimer**

La prevalencia de trastornos del sueño en este tipo de demencia varía entre el 25-50%. Se observa dificultad para conciliar y mantener el sueño por la noche, somnolencia y múltiples siestas durante el día, fenómeno de sundowning (agitación, confusión, pensamiento desorganizado, alucinaciones, inquietud e hiperactividad que se exagera a partir del atardecer). También, mayor frecuencia de SAHOS, movimientos periódicos de miembros inferiores y desórdenes del comportamiento durante el sueño REM (aunque esto último es más frecuente en otras enfermedades neurodegenerativas).

Los pacientes tienen mayor densidad de etapa N1, múltiples despertares y menor sueño lento profundo, comparado con ancianos sin la patología. Los husos y complejos K se vuelven menos formados, de menor amplitud y duración y se observan en menor cantidad.

La degeneración celular a nivel del Núcleo Supraquiasmático podría ser responsable de las alteraciones del ritmo circadiano y del sundowning. La degeneración de neuronas colinérgicas a nivel del núcleo basal de Meynert, del Tegmento Pedúnculo pontino y del núcleo tegmental laterodorsal y noradrenérgicas del tronco serían responsables de la menor cantidad de sueño REM. Alteraciones a nivel del tronco explicarían las alteraciones respiratorias. Podría haber una alteración en la producción de melatonina aún en la fase preclínica.

También existen factores que afectan indirectamente el sueño como la institucionalización, la medicación y otras enfermedades sistémicas asociadas.

### **Conclusiones**

Es claro el rol fundamental del sueño en la consolidación de la memoria, aunque aún no se saben exactamente sus mecanismos y procesos. Tanto el SOL, la etapa N2, los husos de sueño y el sueño REM tienen influencia en la esfera cognitiva.

La importancia de esto radica en tenerlo en cuenta en la práctica diaria de la medicina, recordar que los trastornos del sueño pueden subyacer detrás de las alteraciones atencionales y ejecutivas y que muchas veces están exacerbando un deterioro cognitivo previo. Más allá de las estadísticas, la referencia de síntomas atencionales y cognitivos es muy frecuente en el consultorio de Trastornos del Sueño, teniendo grandes implicancias en la calidad de vida de los pacientes.

Detectar, sobre todo, el SAHOS que es la patología del sueño que más compromete las funciones cognitivas, es factor de riesgo independiente para las enfermedades cerebrovasculares y es tratable con CPAP, mejorando el desempeño de los pacientes y reduciendo sus consecuencias a largo plazo.

## **Bibliografía**

Aloia M., et al. Treatment Effects on Brain Activity During a Working Memory Task in Obstructive Sleep Apnea. *J. Sleep Res.* 2009; 18: 404-410.

Aloia, M. Neuropsychological Consequences of Obstructive Sleep Apnea- Considerations for Treatment. Business Briefing: US respiratory Care 2005.

Backhaus J, et al. Impaired declarative Memory Consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1324-1330.

Backhaus J., et al. Midlife Decline in Declarative Memory Consolidation is Correlated with a Decline in Slow Wave Sleep. *Learning & memory* 2007;14: 336-341.

Beebe D., Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and the Prefrontal Cortex: Towards a Comprehensive Model linking Nocturnal Upper Airway Obstruction to Daytime Cognitive and Behavioral Deficits. *J. Sleep Res.* 2002; 11:1-16.

Chitra L., et al. Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea. *Chest.*2012:141.

Cipolli C., et al. Sleep Memory Consolidation in Patients with Sleep Disorders. *Sleep medicine Reviews.* 2013 (17):91-103.

Culebras A., et al. Sleep Disorders and Neurologic Diseases. Informa Healthcare. 2007, Second Edition.

Engleman H., Douglas N J. Sleepiness, Cognitive Function, and Quality of life in Obstructive Sleep Apnea/ Hypopnea Syndrome. *Thorax.* 2004; 59:618-622.

Engleman H., et al. Cognitive Function in the Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Sleep.* 2000; 23, supplement 4: S102-s108.

Eschenko O, et al. Sustained increase in Hippocampal Sharp-Wave Ripple Activity During Slow-Wave Sleep After Learning. *Learning & Memory.* 2008:222-228.

Fogel S., et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Frontiers in Neurology*.2012; vol 3, article 176.

Gaids, S.and Born J. Declarative Memory Consolidation: Mechanisms Acting During Human Sleep. *Learning & memory*.2004; 11:679-685.

Genzel, L. et al. Slow wave Sleep and REM Sleep Awakenings do not Affect Sleep Dependent Memory Consolidation. *Sleep* 2009; 32:302-310.

Hanlon E., et al. Effects of Skilled Training on Sleep Slow Wave Activity and Cortical Gene Expression in the Rat. *Sleep*.2009 32 (6):719-729.

Kryger, Roth, Dement. Principles and Practice of Sleep Medicine.Elsevier, Fifth edition, 2011.

Moraes M. et al. Executive Attention and Working Memory in Narcoleptic Outpatients. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(5):335-340

Naegelé B., et al. Deficits of cognitive Executive Functions in Patientes with Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 1995; 18 (1):43-52.

Naumann A., Bellebaum C. and Daum I. Cognitive Deficits in Narcolepsy *J. Sleep Res.* (2006) 15, 329–338.

Onen F, Onen H., Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et troubles cognitifs chez les sujets âgés. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2010; 8 (3): 163-169.

Rauchs G, et al. Consolidation of Strictly Episodic Memories Mainly Requires Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep* 2004; 27:395-401.

Rauchs G, et al. The Relationships between Memory Systems and Sleep Stages. *J Sleep Res* 2005; 14: 123-140.

Redline S., et al. Neuropsychological Function in Mild Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*.1997; 20(2):160-167.

Shabus M., et al. Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep*. 2004; 27(8):1479-1485.

Shekleton, J.A., Rogers N., Rajaratnam S. Searching for the Daytime Impairments of Primary Insomnia, *Sleep Medicine Reviews xxx* (2009) 1-14.

Wang G., et al. Synaptic Plasticity in Sleep: Learning, Homeostasis, and Disease. *Trends Neurosci*. 2011 September; 34(9): 452–463

Zimmerman M., et al. Normalization of Memory Performance and Positive Airway Pressure Adherence in Memory-impaired Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2006; 130:1772-1778.