

# Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad

Andrés Barrera Medina\*

\* Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

## RESUMEN

Se revisa la relación entre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) y trastornos depresivos y ansiosos relevantes. La prevalencia de trastornos psiquiátricos es alta en los pacientes con SAHOS. De los trastornos psiquiátricos, específicamente la depresión, la ansiedad y el trastorno por estrés postraumático se asocian con mayor frecuencia al SAHOS. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para el SAHOS, en particular, en grados moderado y grave. Se han realizado diversas investigaciones para evaluar la efectividad de la CPAP en la depresión, ansiedad y el trastorno por estrés postraumático.

**Palabras clave:** Trastornos psiquiátricos, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión, ansiedad, trastorno por estrés postraumático.

## ABSTRACT

*We review the relationship between the sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) and relevant depressive and anxious disorders. The prevalence of psychiatric disorders is high in patients with OSAHS. Of the psychiatric disorders, depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in particular are often associated with OSAHS. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for patients with moderate and severe OSAHS. Many clinical trials have been done to evaluate the effectiveness of CPAP in these psychiatric disorders.*

**Key words:** Psychiatric disorders, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, depression, anxiety, post-traumatic stress disorder.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos —en particular, la depresión y la ansiedad— afectan la calidad de vida.<sup>1</sup>

En México, la prevalencia de depresión mayor es de 7.2%.<sup>2</sup> Este padecimiento se diagnostica comúnmente por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5), el cual establece la presencia de por lo menos cinco de nueve síntomas durante un periodo mínimo de dos semanas: ánimo deprimido, anhedonia, cambios en el peso o el apetito, insomnio o hipersomnias, agitación y/o retardo psicomotor, fatiga, sentimientos de culpabilidad, disminución en la capacidad para pensar y pensamientos de muerte.<sup>3</sup>

Los trastornos de ansiedad comparten características de miedo y ansiedad excesivos, además de alteraciones conductuales asociadas. Su prevalencia en México es de 14.3%.<sup>2</sup>

Dentro de los trastornos de ansiedad se encuentra el de pánico, que se caracteriza por aparición súbita de miedo intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y se acompaña principalmente de palpitaciones, mareo, dificultad para respirar y temblor, entre otros.<sup>3</sup>

Existe un incremento en la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos y trastornos primarios del sueño, incluyendo al síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).<sup>4,5</sup>

Éste es un continuo que involucra la obstrucción parcial repetitiva al paso del aire en vías respiratorias superiores mientras se duerme. Parte de las consecuencias son por hipoxia y fragmentación del dormir.

## DEPRESIÓN MAYOR

La depresión mayor (DM) es el trastorno del estado de ánimo más frecuente en los pacientes con SAHOS.<sup>6</sup> Björnsdóttir y sus colaboradores reportaron una prevalencia de 20.8% en pacientes con SAHOS, afectando con predominio a las mujeres. En este estudio, los factores predictores para desarrollar DM fueron insomnio inicial y mayor índice de masa corporal.<sup>7</sup> De la misma manera, la prevalencia de DM fue más alta en los hombres con insomnio comórbido en SAHOS y se relacionó con mayor índice de masa corporal, así como de circunferencia de cintura.<sup>8</sup>

La fisiopatología de la relación del SAHOS con la DM no está clara, por lo que se han propuesto algunas teorías; una de ellas es la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Los despertares nocturnos provocados por las apneas e hipopneas son asociados con liberación pulsátil de cortisol y la activación autonómica, por lo que ocasiona incremento en la secreción de catecolaminas, la hormona liberadora de la corticotropina y cortisol. Esta hiperactividad es un factor de riesgo para insomnio y DM.<sup>9,10</sup> Además, las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe inervan la protuberancia y médula espinal liberando 5-hidroxitriptamina (5-HT). Ésta tiene un efecto excitatorio central en la función respiratoria, estimula a las motoneuronas del hipogloso y trigémino, dilatando la musculatura de la vía aérea superior. También modula la respuesta ventilatoria a la hipercapnia. La reducción en 5-HT puede conducir al desarrollo y empeoramiento del SAHOS.<sup>11</sup>

En relación con los aspectos genéticos y la serotonina, en fechas recientes se ha encontrado, por análisis de enriquecimiento en grupo de genes, que de los 23 genes identificados asociados con las comorbilidades en el SAHOS, nueve estuvieron involucrados con el receptor de serotonina. De ellos, cuatro se asociaron estrechamente con SAHOS: SLC6A4, HTR2C, HTR2A y HTR1B.<sup>12</sup>

Apoyando la teoría serotoninérgica, en algunos estudios de asociación se ha demostrado que el uso de antidepresivos tricíclicos disminuye el sueño MOR (movimientos oculares rápidos) en un 10%. Las apneas se presentan con mayor frecuencia en esta etapa del sueño, por lo que una reducción representa un mecanismo protector de los alertamientos relacionados con la respiración.<sup>13</sup>

Por lo anterior, se han realizado investigaciones en pacientes con SAHOS con protriptilina, y se observó que, comparada con el placebo, no propició mejoría en los parámetros objetivos o síntomas del SAHOS.<sup>14,15</sup>

En cambio, en estudios con antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (en específico, fluoxetina y paroxetina) hubo una reducción del 35 al 50% de las apneas obstructivas durante el sueño no MOR, con mínimo efecto en las hipopneas y ningún efecto en las hipopneas y apneas en sueño MOR.<sup>16-18</sup>

Por otro lado, una dosis de 100 mg de trazodona (antidepresivo inhibidor y, a su vez, antagonista de algunos receptores de serotonina) antes de acostarse redujo el índice de apnea-hipopnea (IAH) comparado con el placebo ( $38.7 \pm 6.2$  versus  $28.5 \pm 5.6$  eventos/hora de sueño).<sup>19</sup>

No obstante, la mirtazapina (antidepresivo con efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos) no mejoró

el IAH comparada con placebo y ocasionó aumento del peso corporal.<sup>20</sup>

El SAHOS se asocia también con niveles elevados de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral. Estas citocinas se han propuesto como mediadores de somnolencia en esta condición. La DM se vincula, así mismo, con respuesta autoinmune que involucra IL-6, IL-1 e interferón.<sup>21-24</sup>

En pacientes con SAHOS con el tratamiento a base de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) durante dos meses hubo una disminución significativa en las puntuaciones en la escala de depresión de Hamilton.<sup>25</sup> En otro trabajo, realizado en Egipto, el tratamiento con CPAP durante dos meses redujo las puntuaciones en el inventario de depresión de Beck de  $18.6 \pm 9.2$  a  $9.4 \pm 10.1$  y en la escala de depresión de Hamilton de  $14.1 \pm 8.5$  a  $7.9 \pm 7.2$ .<sup>26</sup>

Sin embargo, en un estudio aleatorizado efectuado en pacientes mayores de 65 años con SAHOS severo, donde fueron asignados a cuidados generales o a CPAP por tres meses, no hubo cambios significativos en la escala de depresión de Hamilton.<sup>27</sup> Tampoco el uso de CPAP a tres semanas mostró mejoría en el estado de ánimo.<sup>28</sup>

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD (TA)

En una búsqueda de 55 artículos, se encontró que la prevalencia de TA fue de un rango de 11 a 70% por medio de diferentes escalas, como el inventario de ansiedad estado-rasgo, así como la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (EHAD), sin utilizar alguna entrevista psiquiátrica estructurada.<sup>29</sup> Los TA estuvieron presentes en el 44% de los pacientes con SAHOS utilizando la EHAD, con una media de  $7.1 \pm 4.1$ .<sup>30</sup> En una muestra de hombres con SAHOS, los que reportaron sueño no reparador tuvieron una probabilidad (*odds ratio* [OR]) de 3.58 de presentar TA, a comparación de los que no describieron estos síntomas; asimismo, los despertares debido a episodios apneicos tuvieron una OR de 2.047, a comparación de los que no tuvieron despertares.<sup>31</sup>

Lehto y sus colaboradores realizaron una investigación en pacientes con SAHOS leve y los dividieron en dos grupos: aquéllos sin síntomas de TA y los que tenían historia o síntomas de TA. A un año, los pacientes con TA tuvieron mayor IAH que aquéllos sin TA.<sup>32</sup> En otro trabajo, el IAH no se correlacionó con la severidad de la ansiedad.<sup>33</sup>

Estudios en imágenes cerebrales revelaron en pacientes con SAHOS y TA disminución de la sustancia gris en el hipocampo, lóbulo frontal y cíngulo anterior, en específico, en el trastorno de pánico.<sup>34-40</sup> Además, las puntuaciones altas en el inventario de ansiedad de Beck

y la edad fueron predictores independientes de lesiones cerebrales en la corteza prefrontal ventromedial.<sup>41</sup>

En relación con el tratamiento del SAHOS y los TA, en una investigación que realizaron Kjelsberg y su grupo, encontraron que la baja adherencia a la CPAP (definida como un uso menor de tres noches/semana) tuvo una OR de 5.60 para desarrollar TA.<sup>42</sup>

Por otro lado, en cuanto al trastorno por estrés postraumático (TEPT) –actualmente en el DSM-5 entre los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés–, se ha investigado la prevalencia de SAHOS en TEPT y no viceversa. En un metaanálisis reciente, la prevalencia de SAHOS en TEPT fue de 55.1% y la edad fue predictor para desarrollar SAHOS en pacientes con TEPT.<sup>43</sup> Existe una relación bidireccional en la cual el TEPT puede empeorar el SAHOS, y a su vez, el SAHOS puede empeorar el TEPT, originando un círculo vicioso. En teoría, la ansiedad fragmenta el sueño, por lo que empeora el trastorno respiratorio, que a su vez, fragmenta el sueño y exacerba la ansiedad. Asimismo, existe disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como alteraciones en el hipocampo.<sup>44,45</sup>

El uso de CPAP a tres meses mejoró los síntomas del TEPT (incluyendo la frecuencia de pesadillas) y disminuyó las puntuaciones en la escala de Epworth de  $11.7 \pm 3.4$  a  $8.7 \pm 4.8$  en el grupo leve a moderado del PTSD Checklist versión militar.<sup>46</sup>

A seis meses del uso de CPAP en pacientes con SAHOS y TEPT hubo una mejoría significativa en el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y en la escala de somnolencia de Epworth.<sup>47</sup>

En una revisión sistemática en la cual se incluyeron 33 estudios, el tamaño del efecto de la CPAP en los síntomas depresivos fue de 0.524 (0.401-0.647), y el tamaño del efecto en la ansiedad fue de 0.413 (0.263-0.563).<sup>48</sup>

## CONCLUSIONES

La presencia de trastornos psiquiátricos en el SAHOS es alta debido, sobre todo, a anomalías neuroendocrinas, inflamatorias y genéticas. La CPAP es el tratamiento de elección para el SAHOS. Hasta la actualidad, sólo existe un metaanálisis del efecto de la CPAP en los síntomas de la depresión y la ansiedad; el tamaño de dicho efecto fue moderado y bajo, respectivamente. La evidencia de este metaanálisis y revisión sistemática es insuficiente debido a que la duración de los estudios tenía un rango entre 11 días y dos años. Es necesario realizar investigaciones con mayor evidencia científica y una muestra amplia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Watson HJ, Swan A, Nathan PR. Psychiatric diagnosis and quality of life: the additional burden of psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry*. 2011; 52 (3): 265-272.
2. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 521-528.
3. American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorder*. American Psychiatric Association. 2013.
4. Barrera-Medina A, Arana-Lechuga DY, Sánchez-Escandón O, Velázquez-Moctezuma J. Update of sleep alterations in depression. *Sleep Sci*. 2014; 7 (3): 165-169.
5. Winokur A. The relationship between sleep disturbances and psychiatric disorders. *Psychiatr Clin N Am*. 2015; 38 (4): 603-614.
6. Andrews JG, Oei TP. The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Psychol Rev*. 2004; 24 (8): 1031-1049.
7. Björnsdóttir E, Benediktssdóttir B, Pack A, Arnardóttir ES, Kuna S, Gíslason T et al. The prevalence of depression among untreated obstructive sleep apnea patients using a standardized psychiatric interview. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12 (1): 105-112.
8. Lang C, Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert G, Martin SA et al. Co-morbid OSA and insomnia increases depression prevalence and severity in men. *Respirology*. 2017; 22 (7): 1407-1415.
9. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghingo E et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010 (474518): 1-11.
10. Kaplan R. Obstructive sleep apnoea and depression. Diagnostic and treatment implications. *Aust N Z J Psychiatry* 1992; 26 (4): 586-591.
11. Lipford MC, Ramar K, Liang YJ, Lin CW, Chao YT, Chiu CH et al. Serotonin as a possible biomarker in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2016; 28 (4): 125-132.
12. Jagannathan R, Seixas A, St-Jules D, Jagannathan L, Rogers A, Hu L et al. Systems biology genetic approach identifies serotonin pathway as possible target for obstructive sleep apnea: results from a literature search review. *Sleep Disord*. 2017; 2017: 6768323.
13. Smith SS, Dingwall K, Jorgenson G, Douglas J. Associations between the use of common medications and sleep architecture in patients with untreated obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2 (2): 156-162.
14. Brownell L, West P, Sweatmen P, Acres J, Kryger M. Protriptyline in obstructive sleep apnoea: a double blind trial. *N Engl J Med*. 1982; 307 (17): 1037-1042.
15. Heck T, Zolezzi M. Obstructive sleep apnea: management considerations in psychiatric patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2691-2698.
16. White D. Pharmacologic approaches to the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2016; 11 (2): 203-212.
17. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest*. 1991; 100 (2): 416-4121.
18. Kraiczki H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999; 22 (1): 61-67.
19. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, McSharry DG, Wellman A, Velasquez A et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (5): 758-764.

20. Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KK, Crompton R et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31 (6): 824-831.
21. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009; 13 (6): 437-444.
22. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (5): 1313-1316.
23. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (9): 4409-4413.
24. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007; 21 (4): 374-383.
25. El-Sherbini AM, Salah Bediwy A, El-Mitwalli A. Association between obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7 (1): 715-721.
26. Eldahdouh SS, El-Habashy MM, Elbaky MS. Effect of CPAP on depressive symptoms in OSA. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis*. 2014; 63 (2): 389-393.
27. Dalmases M, Solé-Padullés C, Torres M, Embid C, Nuñez MD, Martínez-García MA et al. Effect of CPAP on cognition, brain function, and structure among elderly patients with OSA. *Chest*. 2015; 148 (5): 1214-1223.
28. Lee IS, Bardwell W, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effect of three weeks of continuous positive airway pressure treatment on mood in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2012; 13 (2): 161-166.
29. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116 (5): 277-288.
30. Douglas N, Young A, Roebuck T, Ho S, Miller BR, Kee K et al. Prevalence of depression in patients referred with snoring and obstructive sleep apnea. *Intern Med J*. 2013; 43 (6): 630-634.
31. Shapiro AL, Culp S, Azulay-Chertok IR. OSA symptoms associated with and predictive of anxiety in middle-aged men: secondary analysis of NHANES data. *Arch Psychiatr Nurs*. 2014; 28 (3): 200-205.
32. Letho MS, Sahlman J, Soini EJ, Gylling H, Vanninen E, Seppa J et al. The association between anxiety and the degree of illness in mild obstructive sleep apnea. *Clin Respir J*. 2013; 7 (2): 197-203.
33. Macey MP, Woo MA, Kumar R, Cross RL, Harper RM. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10211.
34. Lai CH. Gray matter deficits in panic disorder: a pilot study of meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31 (3): 287-293.
35. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J et al. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (3): 566-568.
36. Sobanski T, Wagner G, Peikert G, Gruhn U, Schluttig K, Sauer H et al. Temporal and right frontal lobe alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study. *Psychol Med*. 2010; 40 (11): 1879-1886.
37. Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004; 10 (1): 60-71.
38. Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2 (4): 461-471.
39. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (10): 1382-1387.
40. Asami T, Hayano F, Nakamura M, Yamasue H, Uehara K, Otsuka T et al. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62 (3): 322-330.
41. Kumar R, Macey PM, Cross RL, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Neural alterations associated with anxiety symptoms in obstructive sleep apnea syndrome. *Depress Anxiety*. 2009; 26 (5): 480-491.
42. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2005; 6 (4): 341-346.
43. Zhang Y, Weed JG, Ren R, Tang X, Zhang W. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with posttraumatic stress disorder and its impact on adherence to continuous positive airway pressure therapy: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2017; 36 (8): 125-132.
44. Krakow B, Ulivarri VA, Moore BA, McIver ND. Posttraumatic stress disorder and sleep-disordered breathing: a review of comorbidity research. *Sleep Med Rev*. 2015; 24 (6): 37-45.
45. Krakow B, Melendrez D, Warner TD, Dorin R, Harper R, Hollifield M. To breathe, perchance to sleep: sleep-disordered breathing and chronic insomnia among trauma survivors. *Sleep Breath*. 2002; 6 (4): 189-202.
46. El-Sohl AA, Vermont L, Homish GG, Kufel T. The effect of continuous positive airway pressure on post-traumatic stress disorder symptoms in veterans with post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea: a prospective study. *Sleep Med*. 2017; 33 (5): 145-150.
47. Orr JE, Smales C, Alexander T, Stepnowsky C, Pilar G, Malhotra A et al. Treatment of OSA with CPAP is associated with improvement in PTSD symptoms among veterans. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (1): 57-63.
48. Gupta MA, Simpson FC, Lyons DCA. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016; 28: 55-68.

Correspondencia:

**Andrés Barrera Medina**

Circuito Escolar s/n entre la Dirección General de CCH y Servicios Médicos UNAM.

Del. Coyoacán, 04510, Ciudad de México.

E-mail: drbarrepsiq@hotmail.com