

# Alteraciones del sueño y demencia en población mayor. Revisión sistemática

## *Sleep disturbances and dementia in the elderly population. Systematic review*

María Mérida-Raigón<sup>1,\*</sup>

María Plaza-Carmona<sup>2</sup>

1. Unidad de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España.
2. Servicio Hospitalario de Urgencias. Complejo Asistencial Universitario de León. León, España.

\*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mariiamr@hotmail.es (María Mérida Raigón).

Recibido el 12 de enero de 2022; aceptado el 31 de marzo de 2022.

### RESUMEN

**Introducción:** La demencia en la persona mayor es uno de los factores que más disminuye la calidad de vida, junto a las comorbilidades que conlleva, como las alteraciones del sueño. Sin embargo, numerosos estudios apuntan a una bidireccionalidad causal entre estos 2 factores. El objetivo del trabajo consiste en elaborar una revisión sistemática de las bases de datos disponibles acerca de la relación entre alteraciones en el sueño y la demencia. **Metodología:** Las fuentes de búsqueda fueron PubMed, Scopus y Cochrane. Se siguió la estrategia de búsqueda “((Dementia) OR (“Alzheimer Disease”)) AND (“Sleep Wake Disorders”) OR (circadia\*) OR (“sleep disorders, intrinsic”) OR (“Sleep Disorders”) OR (“Circadian Rhythm”) OR (“Circadian Clocks”) OR (“sleep disorders, circadian rhythm”) OR (“circadian dysregulation”))”, se atendieron a los criterios de inclusión/exclusión y se extrajeron 35 artículos. **Resultados:** La bibliografía revisada sustenta la relación de retroalimentación entre las alteraciones del sueño y la demencia. El beta-amiloide, característico de las placas y ovillos neurofibrilares en la enfermedad del Alzheimer, aumenta tras la privación de sueño, lo que, a su vez, suele generar acúmulo en el núcleo supraquiasmático, principal regulador del ciclo sueño-vigilia y de los ritmos circadianos. **Conclusiones:** Las alteraciones del sueño son posibles predictores de la enfermedad del Alzheimer y, en su mayor parte, son un factor modificable de la gravedad y tiempo de inicio de la patología. Ambos se interrelacionan en una sinergia mutua.

**PALABRAS CLAVE:** Alzheimer, demencia, trastornos del sueño-vigilia, trastornos del sueño del ritmo circadiano, relojes circadianos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Dementia in the elderly is one of the factors that most reduces the quality of life, together with the comorbidities that it entails, such as sleep disturbances. However, numerous studies point to a causal bidirectionality between these two factors. The aim of the study is to elaborate a systematic review of the available data base on the relationship between sleep disturbances and dementia. **Methodology:** The search sources were PubMed, Scopus and Cochrane, following the search strategy “((Dementia) OR (“Alzheimer Disease”) AND (“Sleep Wake Disorders”) OR (circadia\*) OR (“sleep disorders, intrinsic”) OR (“Sleep Disorders”) OR (“Circadian Rhythm”) OR (“Circadian Clocks”) OR (“sleep disorders, circadian rhythm”) OR (“circadian dysregulation”))” and according to the inclusion / exclusion criteria, 35 articles were extracted. **Results:** The literature reviewed supports the feedback relationship between sleep disturbances and dementia. Amyloid-beta, characteristic of neurofibrillary plaques and tangles in Alzheimer disease, increases after sleep deprivation. Its accumulation is usually generated in the suprachiasmatic nucleus, the main regulator of the sleep-wake cycle and circadian rhythms. **Conclusions:** Sleep disturbances are possible predictors of AD and, for the most part, a modifiable factor of the severity and time of onset of the pathology. Both are interrelated in a mutual synergy.

**KEYWORDS:** Alzheimer disease, dementia, sleep wake disorders, sleep disorders, circadian rhythm, circadian clocks.

## ■ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, en especial la enfermedad de Alzheimer (EA), se han estudiado ampliamente debido al aumento de su prevalencia en la población; actualmente están presentes en 46,8 millones de personas y se proyecta una duplicación en los próximos 20 años<sup>1</sup>.

El envejecimiento de la población debido al aumento de la esperanza de vida hace que las enfermedades neurodegenerativas sean un reto cada vez más presente en la sociedad. A pesar de los numerosos estudios respecto de los mecanismos y etiopatogenia de la enfermedad, no hay una línea

clara de evidencia sobre la que actuar. Diversas revisiones de la literatura apuntan a una base genética, estilos de vida y modificaciones fisiológicas del envejecimiento, cuya interacción aumenta el riesgo de padecer EA y otros tipos de demencia<sup>2,3</sup>. Se atribuye un peso importante a factores modificables por la persona, sobre los que una intervención precoz mediante la prevención y adopción de medidas preventivas tendría un gran impacto. Así es el caso del sueño, el ciclo sueño-vigilia y los ritmos circadianos que lo regulan.

Otros marcadores biológicos a los que se apunta como posibles predictores de la EA son la presencia del polimorfismo 4 en el gen APOE y

**Tabla 1.** Términos de búsqueda en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda	Filtros de cribado
PubMed	((Dementia) OR ("Alzheimer Disease")) AND (("Sleep Wake Disorders") OR (circadia*) OR ("sleep disorders, intrinsic") OR ("Sleep Disorders") OR ("Circadian Rhythm") OR ("Circadian Clocks") OR ("sleep disorders, circadian rhythm") OR ("circadian dysregulation"))	Tipo de artículo: metaanálisis, estudio observacional, ensayo controlado aleatorizado, revisión sistemática Fecha de publicación: últimos 5 años Especie: humanos
Scopus	TITLE-ABS-KEY (((dementia) OR ("Alzheimer Disease")) AND (( circadia*) OR ("Sleep Disorders") OR ("Circadian Rhythm") OR ("circadian dysregulation"))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "NEUR")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "re"))	Fecha de publicación: últimos 5 años Subárea: neurociencia, psicología y enfermería Tipo de documento: artículo y revisión
Cochrane	Demencia en: Título, Resumen, Palabra clave AND alteración del sueño en Título, Resumen, Palabra clave	Fecha de publicación: últimos 5 años

actividad relacionada con la Tau hiperfosforilada y otras hipótesis relacionadas con el desequilibrio del glutamato, la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina, la alteración de las orexinas y la teoría inflamatoria<sup>4,5</sup>. Todas ellas mantienen en común una predisposición al desajuste de la autorregulación del depurado de beta-amiloide ( $\beta$ A) en el LCR, entre otras sustancias de deshecho, cuyo acúmulo da lugar a los agregados en forma de placas que causan la conocida neurodegeneración<sup>6</sup>. Igual que diversas modificaciones neurológicas empiezan a aparecer 20 años antes de síntomas evidentes, también aparecen alteraciones en los biomarcadores mencionados, que se evalúan como posibilidad para el diagnóstico de la demencia en sus primeras etapas y de alteraciones circadianas, donde una intervención precoz puede frenar un agravamiento del círculo de desregulación de los ciclos sueño-vigilia<sup>7</sup>.

## ■ OBJETIVO

Sintetizar la producción científica relacionada con las alteraciones del sueño que tienen lugar en personas mayores con demencia.

## ■ METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática mediante el estudio de la evidencia científica publicada en los últimos 5 años, proporcionando una síntesis narrativa de los artículos seleccionados. La búsqueda tuvo lugar en el período que abarca del 20 de marzo de 2021 al 20 de abril de 2021.

Las fases establecidas fueron las siguientes: búsqueda de bibliografía, selección de artículos, evaluación de la calidad de los resultados, extracción e interpretación de los datos. La calidad metodológica de los artículos se estudió mediante las listas de verificación, en función del tipo de diseño del estudio. Para los estudios observacionales se empleó la lista de declaración STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology), según el documento oficial publicado por Von Elm et al. en 2008<sup>8</sup>, para ensayos clínicos la lista de declaración CONSORT (CONSolidated Standards of Reporting Trials)<sup>9</sup> y para revisiones sistemáticas la declaración PRISMA<sup>10</sup>.

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane. Se emplearon los descriptores de ciencias de la salud: alzheimer disease, dementia, sleep wake disorders, sleep disorders, circadian rhythm, circadian clocks. La estrategia de búsqueda se configuró de acuerdo con los dos temas principales unidos entre ellos mediante los términos booleanos

“AND” y mediante el “OR” para la relación de términos equivalentes dentro del mismo bloque temático. Los términos de búsqueda, así como los filtros utilizados en cada base de datos, se recogen en la tabla 1.

- *Criterios de inclusión:* estudios observacionales (transversales, caso-control y de cohortes), estudios experimentales (ensayo controlado aleatorizado, ensayo clínico controlado) y revisión sistemática; publicaciones destinadas a estudio de población con demencia y alteraciones del sueño en mayores de 65 años; artículos publicados en los últimos 5 años.
- *Criterios de exclusión:* revisiones bibliográficas, artículos de opinión y literatura gris.

## ■ RESULTADOS

En total se recopilaron 562 documentos. Se procedió a cribar los artículos por título y resumen, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, y se obtuvieron 40 artículos. Finalmente, tras la lectura a texto completo fueron 35 (tabla 2) los artículos seleccionados en función de los requisitos de exclusión e inclusión (fig. 1).

### Relación insomnio-demencia

La literatura revisada apunta a la relación bidireccional entre el insomnio y la demencia, en especial en la EA y los cuerpos de Lewy. El insomnio tiende a ser consecuencia de la demencia y, a su vez, factores intrínsecos de la demencia, promotores de la desorientación y la alteración del ritmo circadiano, que tienen como consecuencia el insomnio. Así apuntan revisiones como la de Almondes et al. en 2016<sup>11</sup>, que encuentran un riesgo aumentado en 1,53 veces de que haya demencia en adultos mayores con insomnio. Quedando bocetado en estudios observacionales transversales como el de Zhou (2019)<sup>12</sup>, donde los trastornos del sueño se produjeron en el 55,9% de los pacientes con EA frente a solo el 15,2% de los controles, con una latencia y un período de sueño prolongado<sup>13-15</sup>, t en el grupo de EA se refirió una disminución de la calidad subjetiva de sueño, lo que, a su vez, se relacionó con un aumento de la presencia de síntomas psicóticos. Asimismo, una disminución de la calidad del sueño se asoció positivamente con la depresión y la apatía (64,2%)<sup>12</sup>.

Diversos estudios parecen argumentar que una vigilia prolongada o una actividad neuronal excesiva es la característica más unificadora que subyace al vínculo entre el sueño y la patología de la EA<sup>15</sup>.

**Tabla 2.** Resultados de los artículos completos incluidos en la revisión

Autoría (año)	Número artículos/ número participantes	País	Tipo de estudios	Variables de estudio	Instrumentos	Resultados	Check List
De Almondes (2016)	5 artículos	-	Revisión sistemática y metanálisis	Riesgo combinado de demencia en mayores con insomnio	PubMed, Scopus y PsycInfo	Insomnio asociado a un riesgo relativo de 1,53 respecto a la demencia	25
De Kathy (2019)	54 personas	EE. UU.	Ensayo clínico piloto cuasiexperimental	Procesamiento psicomotor/cognitivo Memoria Atención Somnolencia diurna Función diaria	1. Hopkins Verbal Learning Test-Revised 2. Digit Symbol-IDS. Cognición cotidiana 3. Estudio cooperativo de la EA 4. Escala de impresión clínica global del cambio 5. Calificación clínica de demencia	Retraso del deterioro cognitivo en el grupo con adherencia a la CPAP respecto al grupo control	
Guoyu Zhou (2019)	176 pacientes	China	Estudio observacional transversal	Relación entre el trastorno del sueño, síntomas neurológicos y la cognición en EA	1. Minimental 2. Actividades de estudio cooperativo de la vida diaria 3. Calificación clínica de demencia 4. Inventario neuropsiquiátrico 5. El índice de calidad del sueño de Pittsburgh y la escala de somnolencia de Epworth	Pacientes con EA 56% tienen trastorno del sueño. El 89% con EA tienen síntomas neurológicos: 64% apatía y depresión	21
Milán-Tomás (2018)	85 artículos	-	Revisión sistemática	Descripción fisiopatológica del cambio en los ritmos circadianos en EA y los trastornos de sueño	1. Medline 2. PubMed 3. Embase	Vínculo recíproco entre la EA y los trastornos del sueño, incluidas las alteraciones de los ritmos circadianos	26
Sindi (2018)	Estudio CAIDE: 1.409 participantes Estudio H70: 827 participantes Proyecto Kungsholmen: 1.810 personas	- Estudio CAIDE: Finlandia Estudio H70: Suecia Proyecto Kungsholmen: Suecia	Estudio multicéntrico de 3 estudios de cohortes prospectivos	Asociaciones entre los trastornos del sueño y el riesgo de demencia	Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales Entrevistas con informantes TC, EEG, análisis líquido cefalorraquídeo, RM y ECG	El insomnio en la mediana edad y el insomnio terminal en la vejez o la duración prolongada del sueño, se asociaron con un mayor riesgo de demencia en la vejez	21
Fernández-Arcos (2019)	35 pacientes	Hospital Clínic de Barcelona y Sant Pau	Estudio observacional transversal	Evaluación de la conducta del sueño REM y otros trastornos del sueño en DCL	Entrevista clínica sobre el sueño Cuestionarios sobre el sueño Videopolisomnografía nocturna Flujo CPAP	En la DCL, los trastornos de sueño en la fase REM y en el sueño-vigilia son frecuentes, heterogéneas y complejas	22
Polssek (2018)	No específica	Reino Unido	Revisión	Propuestas de mecanismos compartidos entre la AOS y la EA	No específica	Promotores comunes de la AOS y EA: actividad neuronal excesiva y prolongada en ausencia de sueño estructurado, la inflamación y la obesidad	21
Pase (2017)	321 participantes	Frammingham	Estudio de cohortes prospectivo	Asociaciones entre la arquitectura del sueño y el riesgo prospectivo de incidencia de demencia	Polisomnografía domiciliar Minimental	Ondas lentas y mecanismos REM como predictores de demencia clínica	22
You (2019)	52 participantes	Filadelfia, Pensilvania	Estudio transversal	Asociación entre depósitos de $\beta$ A en el cerebro y calidad subjetiva de sueño en la demencia	- Cuestionarios del sueño - Tomografía por emisión de positrones - Mimexamen del estado mental	Despertares nocturnos y somnolencia diurna asociada a depósitos de $\beta$ A y deterioro cognitivo	22
Bokenberger (2017)	11.247 participantes	Suecia	Estudio de cohortes prospectivo en 17 años	Asociación entre características del sueño e incidencia en demencia	- Cuestionario de sueño de Karolinska - Índice de calidad del sueño validado - Índice de sueño reparador - Cribado cognitivo inicial - Diagnóstico de demencia incidente	Más de 9 h o menos de 6 h de sueño y despertar después de las 8 de la mañana se asociaron con mayor incidencia de demencia	22
Burke (2016)	11.463 participantes	EE. UU.	Estudio de cohortes prospectivo (286-3.229 días)	Relación de causalidad entre alteración del sueño, depresión, genotipo de APOE $\epsilon$ en la demencia	- Historia clínica, episodios de salud para diagnóstico de depresión - Cuestionario de inventario neuropsiquiátrico y la entrevista para el sueño - Isopo bucal y análisis de sangre para detección de APOE $\epsilon$	Los trastornos del sueño, la depresión y el APOE $\epsilon$ 4 genotipos están asociados con la EA	20

Continúa

Tabla 2. Resultados de los artículos completos incluidos en la revisión (cont.).

Autoría (año)	Número artículos/ número participantes	País	Tipo de estudios	Variables de estudio	Instrumentos	Resultados	Check List
Djoniagic (2019)	85 mujeres	Mimeapolis y Pittsburgh, EE. UU.	Estudio de cohortes prospectivo de 5 años	Evaluación polisomnográfica cuantitativa en fase preclínica de la EA	Polisomnografía Minimal	Evidencias de cambios cuantitativos en el EEG que preceden al inicio clínico de la EA	20
Wang (2020)	254 artículos	-	Revisión bibliográfica	Relación bidireccional entre el sueño y la EA a través de $\beta$ A	Revisión de la literatura disponible	Niveles altos de $\beta$ A disminuyen calidad/duración sueño-vigilia de forma recíproca y bidireccional	22
Bugalho (2019)	19 participantes	Lisboa	Estudio de cohortes prospectivo de 2 años	Comparar datos polisomnográficos entre pacientes con DCL y valores normativos	Videopolisomnografía - Estructura del sueño - Índice apnea-hipopnea - Índice atonía del sueño REM - Eventos notores en el sueño	En la DCL hay una elevada fragmentación del sueño, reducción del sueño total y REM, y mayor tasa de parasomnias	22
Lignori (2020)	238 participantes	Roma	Estudio observacional transversal	Estudio de los cambios nocturnos en la arquitectura del sueño, biomarcadores de EA en el LCR y deterioro de la memoria	Evaluación diagnóstica Antecedentes, examen neurológico, EEG, polisomnografía, RM cerebral, punción lumbar y análisis LCR	Los biomarcadores de la EA del sueño, la memoria y el LCR están relacionados con la progresión de la EA desde las etapas preclínicas	21
Tadokoro (2020)	63 participantes	Okayama, Japón	Estudio observacional transversal	Evaluación de problemas de sueño objetivos y subjetivos en la demencia leve y la EA	- Dispositivo portátil "WatchPAT" - Índice de calidad del sueño de Pittsburgh	Reducción del tiempo de fase REM y aumento de tiempo de sueño ligero en la EA	21
Webster (2020)	18 profesionales sanitarios de 4 residencias	Reino Unido	Estudio cualitativo por entrevistas	Efecto de la alteración del sueño en los residentes con demencia	Entrevista con personal cualificado Redacción del guion de entrevista basado en la revisión de la literatura disponible sobre el tema	Las alteraciones del sueño afectaron física y psicológicamente a los residentes y a su entorno, aumentando el estrés en los que les rodean	20
Winer (2019)	101 participantes	California, EE. UU.	Estudio longitudinal prospectivo de cohortes	Evaluaciones retrospectivas del sueño y mediciones de PET de proteína Tau y $\beta$ A en la EA	PET de $\beta$ A y Tau registros del sueño de EEG y evaluaciones retrospectivas del sueño	Efectividad del sueño como biomarcador predictor de la EA y del deterioro cognitivo	20
Van Erum (2019)	No específica	Bélgica	Revisión bibliográfica	Comprensión fisiopatología del sueño en la EA	Revisión de la literatura disponible	Complejidad en los procesos del sueño-vigilia implicados en la EA Efectividad del EEG como predictor de desarrollo de EA	20
Burke (2018)	12.083 participantes.	EE. UU.	Estudio longitudinal de cohorte prospectiva de 10 años	Estudio de la hipótesis de causalidad entre los trastornos del sueño, la depresión y la ansiedad, con respecto al riesgo de incidencia de EA	- Diagnóstico médico de depresión - Alteración del sueño autoinformada - Cuestionario de inventario neuropsiquiátrico	Riesgo elevado de EA en la ansiedad, depresión y alteraciones del sueño, de forma independiente No se encontró adición entre comorbilidades	22
Irwin (2019)	No específica	-	Revisión bibliográfica	Mecanismos subyacentes entre la alteración del sueño y la progresión de la EA	Literatura científica disponible sobre el tema	Implicaciones del sueño y la inflamación en la EA	20
Maceo (2017)	119 estudios	Reino Unido	Revisión bibliográfica	Vínculo entre la calidad subjetiva del sueño y el riesgo de demencia en la población general	Literatura científica disponible sobre el tema	Alteraciones del sueño como inductor de $\beta$ A, alteraciones inflamatorias y oxidativas se asocian con la EA	25
Lysen (2018)	4.835 participantes	Rotterdam, Países Bajos	Estudio de cohortes prospectivo de 13 años	Estudio a gran escala del grado de asociación entre trastornos del sueño y la demencia	- Índice de calidad del sueño de Pittsburgh - Monitoreo de registros médicos - Modelo de regresión de Cox	No hubo evidencias significativas entre una mala calidad de sueño subjetiva con mayor riesgo de demencia	22
Sung (2017)	92.079 participantes	Taiwán, China	Estudio de cohortes prospectivo de 11 años	Estudio a gran escala del grado de asociación entre trastornos del sueño y la demencia	Base de datos de investigación nacional de seguros de salud de Taiwán	Trastorno del sueño como indicador temprano de demencia a corto y largo plazo	21

Continúa

**Tabla 2.** Resultados de los artículos completos incluidos en la revisión (cont.).

Autoría (año)	Número artículos/ número participantes	País	Tipo de estudios	Variables de estudio	Instrumentos	Resultados	Check List
Cedemaes (2017)	111 estudios	-	Revisión bibliográfica	Estudio de los mecanismos comunes entre la patogénesis de la EA y los ciclos del sueño-vigilia que pueden acelerar el desarrollo y la progresión de la enfermedad	Literatura científica disponible sobre el tema	Los mecanismos compartidos aumentan la progresión de la demencia. Principalmente el insomnio, la carga amiloidea y los niveles oxidativos	25
Diem (2016)	1.245 mujeres	EE. UU.	Estudio de cohorte longitudinal prospectivo en 5 años	Estudio de la asociación entre las medidas objetivas de sueño-vigilia y el riesgo de deterioro cognitivo incidente	Evaluación cognitiva: - Minimalist - Actigrafía: Sileo-Watch ambulatory monitoring - Escala de depresión geriátrica	Menor eficiencia del sueño, mayor latencia y variabilidad en la eficiencia y tiempo total de sueño, se asocian con mayores probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo	21
Kim (2019)	83 casos 331 controles	EE. UU.	Estudio de casos y controles	Patrones de sueño discriminatorios	- Variables clínicas - EEG	Se extrajeron 5 patrones significativos que proporcionaron un vínculo entre el sueño y la vigilia repetida, el sueño REM anormal e insomnio	22
Zhao (2018)	15 artículos	-	Revisión selectiva	Influencia de la dieta, del ejercicio físico y de la calidad del sueño en el riesgo/protección frente a la demencia	Literatura científica disponible sobre el tema	Factores modificables basados en el estilo de vida tienen evidentes repercusiones sobre el desarrollo de demencia	20
Cagnin (2017)	30 participantes con DCL 32 con EA 33 controles	Italia	Estudio de casos y controles	Perfil del sueño-vigilia en la DCL, EA y controles	- Índice de calidad del sueño de Pittsburgh - Escala de somnolencia de Epworth - Diarios de sueño de 12 días		21
Levendowski (2019)	24 DCL 15 EA 6 cuerpos de Lewy 120 controles	EE. UU.	Estudio de casos y controles	Estudio de la asociación de la posición supina del sueño con los trastornos neurodegenerativos	- Grabaciones de Sleep Profiler en el hogar	Mayor tiempo en posición supina (> 2 h/noche) se asoció con mayor prevalencia de enfermedad neurodegenerativa diagnosticada	22
Willing (2019)	38 residencias 1.187 residentes con demencia	Alemania	Estudio observacional transversal multicéntrico	Prevalencia de alteraciones del sueño y posibles factores asociados	- Inventario de trastornos del sueño (SDI) - Registro de residencias de Alemania	Prevalencia del 23% de los casos en alteraciones del sueño	22
Pyun (2019)	104 participantes con EA y APOE conocido	Corea	Estudio observacional transversal	Prevalencia del "síndrome de la puesta de sol" en pacientes con EA y la asociación entre puesta de sol y ser portador del gen APOE	- Cuestionario de calidad del sueño para pacientes con demencia - Cuestionario sobre el síndrome de la puesta de sol	Presencia del síndrome de puesta de sol en el 27,8% de la muestra APOE, alteraciones de fase NREM y una demencia más grave se asocian con mayor riesgo de síndrome de puesta de sol	22
Hung (2018)	51.734 participantes con insomnio primario y 25.8715 con insomnio no primario	Taiwán	Estudio de casos y controles	Asociación entre insomnio primario y demencia	- Clasificación internacional de enfermedades - Base de datos del Instituto Nacional de Salud de Taiwán	Insomnio primario como predisponente en el desarrollo de demencia con aumento de riesgo 2,14 veces Mayor riesgo en cuanto a menor edad se contraiga el insomnio	22
Andrade (2018)	184 estudios	-	Revisión bibliográfica	Estudio de la relación entre la AOS y la EA	Literatura científica disponible sobre el tema	Aumento del riesgo de EA en la patología de la AOS relacionada con alteraciones de la arquitectura del sueño, hipoxia intermitente, estrés oxidativo y cambios hemodinámicos	22
Kim (2018)	93 estudios	-	Revisión bibliográfica	Estudio de la relación entre ritmo circadiano y trastornos del sueño-vigilia en adultos mayores	Literatura científica disponible sobre el tema	Incremento fisiológico de cambios en el ritmo circadiano que intensifica el deterioro de la EA mediante trastornos del sueño-vigilia	22

βA: beta-amiloide; AOS: apnea obstructiva del sueño; APOE: apolipoproteína E; DCL: demencia con cuerpos de Lewy; EA: enfermedad de Alzheimer; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; RMT: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

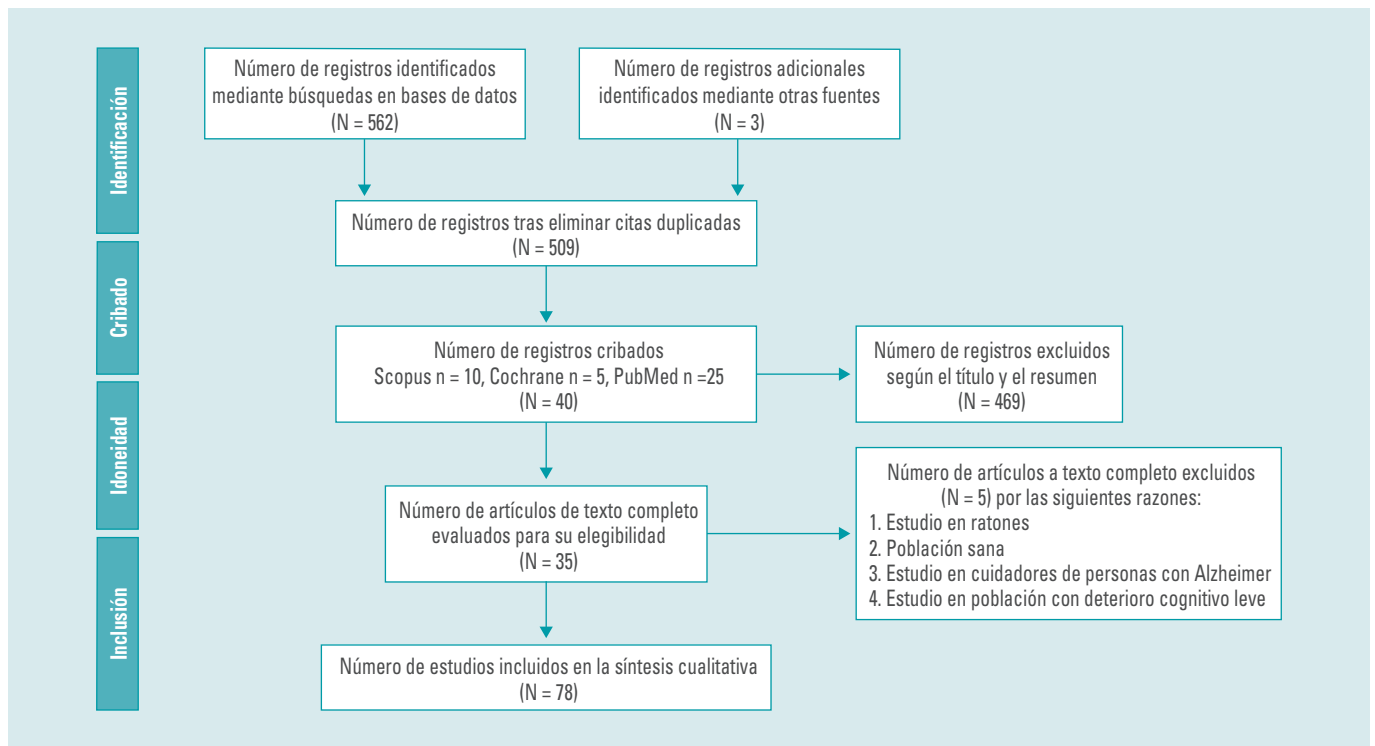


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda (PRISMA).

## Influencia de las alteraciones del sueño en la demencia

Las alteraciones más comunes son somnolencia diurna excesiva, síndrome de la puesta de sol (SPS), sueño fragmentado, largos períodos de inducción del sueño, reducción cuantitativa de la fase REM, alteraciones de los usos y complejos k, disminución de las ondas lentas y disminución de la cantidad-calidad de este<sup>14-16</sup>.

La prevalencia por categorías sería del 10-20% en quejas de insomnio o insatisfacción con el sueño, mientras que el trastorno del insomnio se describe con una prevalencia del 6-10% en la población general, que se acentúan en mayores de 60 años de sexo femenino, con más comorbilidades y de nacionalidad estadounidense e hispanos<sup>14,17</sup>.

Si nos centramos en el sexo, la bibliografía existente muestra como las mujeres tienen un mayor riesgo de EA en comparación con los hombres, así como de experimentar quejas del sueño, más probabilidades de tener niveles más altos de inflamación sistémica, y mayor aumento de la inflamación asociada con la alteración del sueño<sup>17,18</sup>.

## Alteraciones del sueño como factor de riesgo en la demencia

Una reducción de la calidad del sueño y un aumento de la vigilia nocturna causan un aumento de los depósitos de  $\beta$ A en las primeras etapas de la EA. Contribuyendo así a la progresión de la enfermedad y a la degeneración de estructuras cerebrales que *per se* regulan procesos cognitivos y del sueño, acelerándose y acentuándose el proceso<sup>14,17</sup>.

La influencia del sueño fragmentado en individuos con mayores niveles de alteración del sueño muestra una tasa más rápida de deterioro cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar EA durante los 6 años de seguimiento, en comparación con individuos con niveles más bajos de alteración del sueño (fragmentación del sueño en el percentil 10)<sup>17</sup>.

Se ha descrito que de manera autoinformada, tanto una duración habitual del sueño corta (< 5 h) como larga (> 10 h) se asoció con un aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>17</sup>. Sin embargo, el insomnio adquirido en la vejez no se asoció significativamente a demencia, así como la reducción de sueño. Pero una duración prolongada del sueño, más de 9 h, en comparación con aquellos con 7-8 h de sueño, sí supone un factor asociado<sup>6,19</sup>.

## Consecuencias de la alteración de sueño y retroalimentación positiva

La propia alteración de los ciclos sueño-vigilia tiene repercusiones anatómicas y cerebrales que perpetúan el desajuste. Los problemas crónicos del sueño podrían aumentar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Estas asociaciones se apoyan en fundamentos biológicos, que postulan que el sueño fisiológico se implica en la eliminación de  $\beta$ A, un sello patológico de la EA<sup>17,20</sup>.

Tanto el deterioro cognitivo, como las alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, son típicas de la etapa de la senescencia, y aún son más pronunciadas en el EA, tanto en cuanto a la gravedad y grado de la patología, reforzándose la visión causal subyacente entre estos dos fenómenos que ocurren en el envejecimiento, y aún son más pronunciadas en la EA, debido a la gravedad de la enfermedad<sup>21</sup>.

## Desequilibrio de glutamato

Al reducir el sueño, resulta una disfunción en la depuración de astrocitos ApoE regulada por el metabolismo del lactato. Este mecanismo sustenta que una pérdida de las oscilaciones diurnas de  $\beta$ A, tras su agregación, conduciría a una respuesta astrogliar localizada favorecida, reduciendo el

apoyo neurometabólico de los astrocitos, lo que provocaría un exceso de glutamato en la hendidura sináptica y, con ello, propiciaría la vigilia. El exceso de glutamato desencadena una afluencia patológica de calcio, la cual provoca sinaptotoxicidad y muerte neuronal, lo que favorece la progresión de la EA y justifica el deterioro<sup>21</sup>.

### Influencia de la demencia en alteraciones en el sueño

Varias líneas de evidencia sugieren que los procesos neurodegenerativos asociados con la EA pueden causar trastornos del sueño y del ritmo circadiano en los seres humanos.

Estudios con videopolisomnografía<sup>22</sup> muestran que la neurodegeneración de las áreas subcorticales que modulan el ciclo sueño-vigilia da como resultado una arquitectura anormal del sueño, provocando alteraciones en la fase REM y en las características del sueño.

De la misma forma, en el estudio de Cedernales et al. en 2017, se observó una correlación entre el detrimento de sueño y el menor número de neuronas en el núcleo ventrolateral en 45 adultos mayores. Dicha región se describe bajo funciones que promueven el sueño e inhiben las regiones del cerebro que activan la vigilia<sup>23</sup>.

En la revisión de Cedernales et al. en 2017 se proporcionó un apoyo adicional para la existencia de un vínculo bidireccional en lugar de unidireccional entre la interrupción del sueño y la EA. El estudio mostró como aquellos con una alta carga de  $\beta$ A en la corteza prefrontal medial (característica típica de la EA) tenían una menor actividad de onda lenta durante el sueño NREM. Además, se encontró que la carga de  $\beta$ A prefrontal estaba asociada con una consolidación de la memoria dependiente del sueño deficiente, muy probablemente mediada por sus efectos sobre las ondas lentas en fase NREM<sup>23</sup>.

### Alteraciones del ritmo circadiano

La bidireccionalidad causa-efecto de las alteraciones en el sueño y la demencia, se fundamenta al orientar la búsqueda fisiopatológica en las alteraciones de los ciclos circadianos. En la EA se observa deterioro de la función del núcleo supraquiasmático, responsable de la regulación del ritmo circadiano y, con ello, del ritmo de sueño-vigilia, siendo una de sus causas el depósito de  $\beta$ A y de placas seniles, descrito anteriormente como producto de la privación de sueño, y la pérdida de células en esta región en la EA<sup>15,17</sup>. Sin embargo, hay autores que señalan que los trastornos del sueño-vigilia en la EA pueden tratarse más de una consecuencia que de una causa, puesto que la deposición de  $\beta$ A en el cerebro es detectable años antes del inicio clínico de la EA<sup>13,23</sup>.

Las alteraciones del sueño han demostrado tener repercusiones anatómicas en trabajadores a turnos que eran más propensos a dormir poco. Se apreció mayor neurodegeneración y envejecimiento cognitivo en aquellos con menor capacidad para recuperarse después de turnos más exigentes. En estos, se visualizó el aumento de la atrofia del lóbulo temporal en pruebas de resonancia magnética<sup>18,23</sup>.

Se ha observado que los trabajadores por turno de mayor edad reportan más problemas para dormir y tienen tasas más altas de uso de hipnóticos que los trabajadores más jóvenes<sup>18</sup>.

Kim et al. en 2018 midieron los ritmos de actividad circadiana mediante actigrafía de muñeca en 1.282 mujeres mayores sanas que vivían en la comunidad (edad media, 83 años), que se evaluaron clínicamente y clasificaron tras 5 años según su estado cognitivo (normal, deterioro cognitivo leve y demencia). Descubrieron que los ritmos de actividad circadiana se asociaron prospectivamente con la demencia incidente o deterioro cognitivo leve. Las mujeres mayores que presentaban ritmos disminuidos de actividad tenían más probabilidades de desarrollar de-

mencia o deterioro cognitivo leve. Siendo las alteraciones más frecuentes una amplitud de ritmo disminuida frente a la media y un retraso en el momento de la actividad máxima<sup>18,23</sup>. En promedio, el período circadiano en las mujeres es más corto que en los hombres, lo que se considera un predisponente para trastornos del sueño<sup>18</sup>.

Criterios de inclusión solo para 3 fármacos: melatonina, trazodona y ramelteón.

### Síndrome de la puesta de sol

El SPS, es el empeoramiento de los síntomas neuropsiquiátricos al final de la tarde o al anochecer en personas con desorientación, predominantemente en personas con EA y otros tipos de demencia. Se describe como causa fundamental, la existencia de un mayor deterioro de las zonas reguladoras del ritmo circadiano en la EA. Lo que produciría desajustes en los ritmos de actividad, como una mayor actividad nocturna y una acrofase retardada de actividad. El SPS tiene lugar de forma más habitual entre las 6 y las 9 de la tarde. Aquellos con SPS presentan de forma más frecuente estados de ansiedad, depresión, labilidad emocional, delirio y alucinaciones.

## ■ DISCUSIÓN

La EA se considera una de las patologías más incapacitantes y prevalentes en personas mayores de 65 años, y en un futuro se estima un aumento de esta circunstancia. El principal factor invalidante es la pérdida de memoria y el detrimento en las funciones de la vida diaria, disminuyendo la calidad de vida. Sin embargo, otro de los factores que más afecta a la cotidianidad de estas personas son las alteraciones del sueño, que además las sufren sus cuidadores en las etapas más avanzadas de la enfermedad<sup>24</sup>.

Estas alteraciones del sueño se han discutido ampliamente en el estudio que nos ocupa, tratando de abordarlo desde varias perspectivas para una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que comparten la demencia y las alteraciones en el sueño, en busca de su bidireccionalidad causal.

La literatura apunta, en una porción significativa de los casos, que las alteraciones en el sueño y en patrones polisomnográficos se pueden observar hasta en 20 años antes del desarrollo de la EA y otras demencias. Y, aunque este puede ser un factor causal o consecuencia de una predisposición a la patología, en los resultados se observa que una intervención en la calidad del sueño de personas mayores con EA repercute en una disminución del cuadro clínico y una disminución de la incidencia en personas que previamente podrían estar predisuestas por factores genéticos, de comorbilidades o por historia previa de alteraciones del sueño.

Los resultados de este estudio ponen en valor la importancia del sueño como determinante de la salud, como se mostró en el informe Lalonde en 1974<sup>25</sup>, en el que se describe que el estilo de vida marca más del 40% de los determinantes de la salud, frente al 3% de los recursos que se destinan a ello, que cobra especial sentido en el caso de la EA, que empieza a acumularse de 15 a 20 años antes de las primeras manifestaciones de disfunción cognitiva y de deterioro funcional, y que un retraso de 5 años en la aparición puede reducir los costes del tratamiento en un 40%<sup>24</sup>.

De tal forma, que una detección temprana de alteraciones en el sueño y su seguimiento mediante polisomnografía podría ser especialmente interesante en las personas mayores con antecedentes familiares y portadores de alelos de APOE4, o en pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas<sup>20</sup>.

Otros estudios enfocan la corrección del ciclo sueño-vigilia en el ajuste de los ritmos circadianos, mediante exposición regular a intensidades

adecuadas de luz y ejerciendo cierta actividad, para un mayor contraste de ciclos de actividad-reposo para favorecer la actividad del núcleo supraquiasmático<sup>26,27</sup>. Actualmente no existe un tratamiento modificador de la enfermedad comprobado para la EA, solo se dispone de tratamientos sintomáticos. Aunque una de las posibles causas detectadas fue que los tratamientos se iniciaron demasiado tarde en la progresión de la EA<sup>28</sup>, por lo que la prevención mediante la mejora de los ritmos circadianos y el sueño, junto con una detección precoz, podría ser clave en la reducción de la progresión de la enfermedad o para la atenuación de sus síntomas.

## ■ CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se pueden extraer de presente trabajo muestran que hay una bidireccionalidad causal entre la presencia de demencia y las alteraciones en el sueño. Esto hace que la interacción de los mecanismos fisiopatológicos de ambos, constituyan una sinergia promoviendo el uno al otro.

En cuanto a los factores implicados en el desarrollo de demencias pueden ser modificables o no modificables. Los modificables son: uso de CPAP en la apnea obstructiva del sueño, comorbilidades debidas a la dieta, tabaco, alcohol y factores inflamatorios derivados del estilo de vida, así como los no modificables son: APOE4.

Finalmente, destacar la existencia de predictores de la EA en biomarcadores bioquímicos ( $\beta$ A, Tau, orexinas, promotores de la inflamación, alteraciones en la serotonina, noradrenalina, glutamato, etc.) y genéticos (APOE en alelo 4), que tienen efectos sobre el sueño, así como cambios en alteraciones del patrón polisomnográfico (reducción de la fase no REM y el sueño de onda lenta, fragmentación del sueño, aumento de la latencia, despertar precoz, reducción del tiempo total de sueño, aumento excesivo del tiempo total de sueño, somnolencia diurna y sensación de sueño poco reparador) también predicen la EA hasta 20 años antes de la aparición de síntomas cognitivos y psicológicos ■

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## ■ BIBLIOGRAFÍA

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Prina M. World Alzheimer's Report 2015: The Global Impact of Dementia An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost, and Trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015.
- Van Egroo M, Narbutas J, Chylinski D, Villar-González P, Maquet P, Salmon E, et al. Sleep-wake regulation and the hallmarks of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Sleep*. 2019;42:zs017.
- Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;4:4-16.
- Muto V, Koshmanova E, Ghaemmaghami P, Jaspas M, Meyer C, Elansary M, et al. Alzheimer's disease genetic risk and sleep phenotypes in healthy young men: association with more slow waves and daytime sleepiness. *Sleep*. 2021;44:zsaa137.
- Koo KYG, Schweizer TA, Fischer CE, Munoz DG. Abnormal sleep behaviours across the spectrum of Alzheimer's disease severity: influence of Apoe genotypes and Lewy Bodies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16:243-50.
- Kam K, Parekh A, Sharma RA, Andrade A, Lewin M, Castillo B, et al. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and Tau. *Mol Neurodegener*. 2019;14:1-12.
- Zhang F, Zhong R, Li S, Fu Z, Wang R, Wang T, et al. Alteration in sleep architecture and electroencephalogram as an early sign of Alzheimer's disease preceding the disease pathology and cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2019;15:590-7.
- Van Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-9.
- Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:213-5.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. 2022;134:103-12.
- De Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016;77:109-15.
- Zhou G, Liu S, Yu X, Zhao X, Ma L, Shan P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: A study in Eastern China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18405.
- Sindi S, Kåreholt I, Johansson L, Skoog J, Sjöberg L, Wang HX, et al. Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1235-42.
- Polsek D, Gildeh N, Cash D, Winsky-Sommerer R, Williams SCR, Turkheimer F, et al. Obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: In search of shared pathomechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:142-9.
- Milán-Tomás A, Shapiro CM. Circadian Rhythms Disturbances in Alzheimer Disease: Current Concepts, Diagnosis, and Management. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32:162-71.
- Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, Tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:104-20.
- Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol*. 2019;18:296-306.
- Kim JH, Duffy JF. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018;13:39-50.
- Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology*. 2019;108:354-64.
- Lysen TS, Wolters FJ, Luik AI, Ikram MK, Tiemeier H, Ikram MA. Subjective Sleep Quality is not Associated with Incident Dementia: The Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;64:239-47.
- Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. Alzheimer's disease: Neurotransmitters of the sleep-wake cycle. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;105:80.
- Fernández-Arcos A, Morenas-Rodríguez E, Santamaría J, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gaig C, et al. Clinical and video-polysomnographic analysis of rapid eye movement sleep behavior disorder and other sleep disturbances in dementia with Lewy bodies. *Sleep*. 2019;42:zs086.
- Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, Kam K, Schiöth HB, Benedict C. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2017;31:102-11.
- Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YES. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75:582-90.
- Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. A working document. Ottawa: Government of Canada; 1974.
- Endo T, Matsumura R, Tokuda IT, Yoshikawa T, Shige-yoshi Y, Node K, et al. Bright light improves sleep in patients with Parkinson's disease: possible role of circadian restoration. *Sci Rep*. 2020;10:1-10.
- Liu YL, Gong SY, Xia ST, Wang YL, Peng H, Shen Y, et al. Light therapy: a new option for neurodegenerative diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134:634.
- Buijink MR, Michel S. A multi-level assessment of the bidirectional relationship between aging and the circadian clock. *J Neurochem*. 2021;157:73-94.