

MESAS REDONDAS ACADEMICAS

NEUROBIOLOGIA DEL SUEÑO *

I INTRODUCCION

AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA ‡

El hombre, por el privilegio de tener conciencia de sus procesos psíquicos, ha sentido siempre curiosidad y maravilla ante sus sueños. El carácter, la mayoría de las veces, extraño y fantástico de éstos, en ocasiones totalmente inexplicable, a menudo vagamente comprensible o conectado con la vida diaria, nos ha hecho buscar con afán un significado, un porqué, que enajenara en la lógica de los fenómenos que con tanta parsimonia y tenacidad ha venido ordenando y clasificando la ciencia.

Dos hechos en relación con el sueño han sido motivo de preocupación y cu-

riosidad. Uno de ellos, es la necesidad de dormir, la inevitabilidad del proceso; otro, su carácter reconstructivo y reconfortante. Frases tales como sueño atrasado y sueño reparador están ligadas a estos conceptos. El carácter necesario de este proceso se pone en evidencia por la naturaleza tan disruptiva que tiene la privación de sueño. El no dormir prolongado nos lleva a estados alucinatorios, ilusiones y verdaderas alucinaciones, alteraciones de la percepción sensorial, pérdida de la capacidad de juzgar del tiempo transcurrido y, en ocasiones extremas, a fenómenos convulsivos generalizados.

Durante mucho tiempo se consideró al sueño como un fenómeno uniforme y monótono de carácter depresivo, en el cual los sueños o imágenes oníricas se injertaban como un epifenómeno con-

* Mesa redonda presentada en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 7 de junio de 1972.

‡ Académico numerario. Unidad de Investigaciones Cerebrales. Instituto Nacional de Neurología. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

mitante. Independientemente del valor terapéutico que la interpretación de los sueños de Freud pueda tener, este autor, al dedicarse al análisis de los procesos oníricos tuvo el mérito de señalar la naturaleza biológica de los sueños y su carácter necesario. Hizo un gran número de observaciones clínicas, entre las que se incluyen los procesos de memorización y distorsión de los sueños, las diferencias interindividuales en la capacidad de soñar y los estímulos provocadores del sueño (Traumerreger).

Con el advenimiento de la electroencefalografía y los registros poligráficos de larga duración se adelantó muchísimo en el conocimiento del sueño en los mamíferos y en el hombre. La primera observación importante fue que el sueño es un proceso múltiple, con diversas etapas distintas en cuanto a la actividad eléctrica del cerebro. Solamente desde 1953 (es notorio lo reciente de esta fecha si tomamos en cuenta que los registros electroencefalográficos en el hombre datan de 1925) sabemos que el sueño es un fenómeno cíclico y que la duración y distribución de estos ciclos es un carácter muy constante en cada especie animal. Aserinsky y Kleitman,¹ en un trabajo crucial,

descubrieron que durante el dormir, la actividad del cerebro pasa por diferentes etapas y que 4 ó 5 de éstas, que se presentan con gran regularidad, tienen propiedades especiales, completamente diferentes del resto, caracterizándose por la aceleración de los ritmos eléctricos cerebrales y la aparición de movimientos rápidos de los ojos (periodo REM o MOR) del durmiente. Los sujetos que son despertados en esta fase, suelen informar y relatar sueños con gran claridad.

Al establecerse el carácter cíclico del sueño, parte además del ciclo sueño-vigilia, el dormir entró en el campo de los ciclos circadianos, con todas sus correlaciones con variaciones de las constantes corporales. En esta mesa redonda se abordarán, con forzada brevedad, las bases anatómicas de la integración cerebral del sueño; la neurofisiología; la naturaleza de los neurotransmisores involucrados en este proceso y, por último, las bases neurofarmacológicas, así como las posibles relaciones del sueño con las psicosis.

REFERENCIA

1. Aserinsky, E., y Kleitman, N.: *Regularly occurring periods of eye motility and concurrent phenomena during sleep*. Science 118:273, 1953.

II BASES NEUROANATOMICAS DEL SUEÑO

ALFONSO ESCOBAR-IZQUIERDO *

Como resultado de los estudios fisiológicos de Moruzzi y Magoun¹ que con-

dujeron al conocimiento del "sistema reticular activador ascendente", se postuló la necesidad de aclarar si la conducta de sueño constituye un fenómeno pasivo o un fenómeno activo. La teoría pasiva del

* Académico numerario. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

sueño se vio apoyada por el efecto que los barbitúricos ejercen sobre la formación reticular² y por los estudios previos de Ranson³ y Nauta⁴ en monos y ratas con lesiones hipotalámicas. Sin embargo, estos estudios no explican por qué es posible provocar sueño por estimulación central o periférica.⁵

La teoría activa del sueño se vio apoyada a su vez por los experimentos de Hess en 1944.⁶ La estimulación eléctrica de un área bien circunscrita del diencéfalo, situada lateralmente a la masa intermedia, limitada caudalmente por el haz habénulo interpeduncular y rostralmente por el haz mamilotalámico, a 1.5 ó 2 mm. de la línea media, produjo conducta de sueño normal en los gatos. Hess creó el término de área trofotrófica para esa zona hipnogénica y a la porción del hipotálamo posterior y sustancia gris periventricular, al sistema de vigilia "reticular activador ascendente",¹ le denominó "sistema ergotrófico". Estudios subsiguientes en gran número descubrieron una multi-

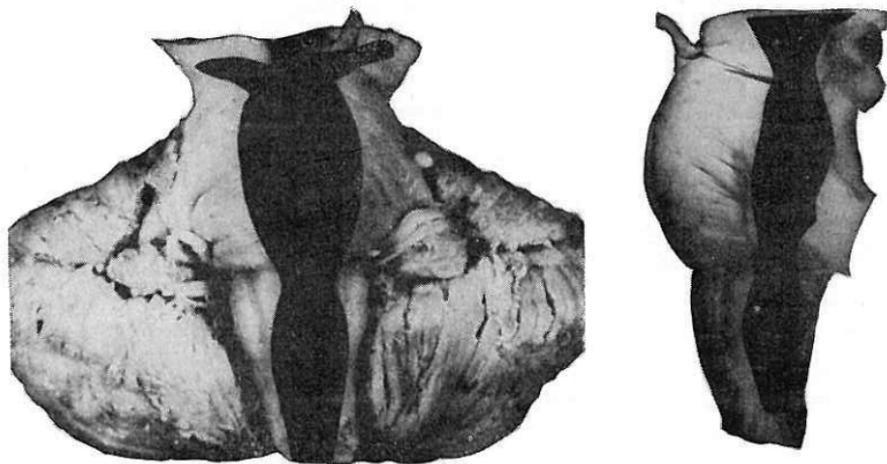
tud de áreas cerebrales hipnogénicas, desde la corteza cerebral al bulbo raquídeo, pasando por el cerebelo, sobre todo cuando a la estimulación eléctrica se sumó la estimulación química.⁷

El análisis cuidadoso de esos resultados ha conducido a revalorar la participación de las estructuras cerebrales en la conducta de sueño. De este modo sabemos con certeza que la formación reticular, con sus núcleos en el tronco cerebral y en el tálamo, y las conexiones de esos núcleos reticulares con estructuras del sistema límbico mesencefálico y la corteza cerebral filogenéticamente nueva, participan de manera definitiva en la conducta de sueño.

Anatomía de la formación reticular

El solo hecho de denominar esta estructura como formación reticular, implica

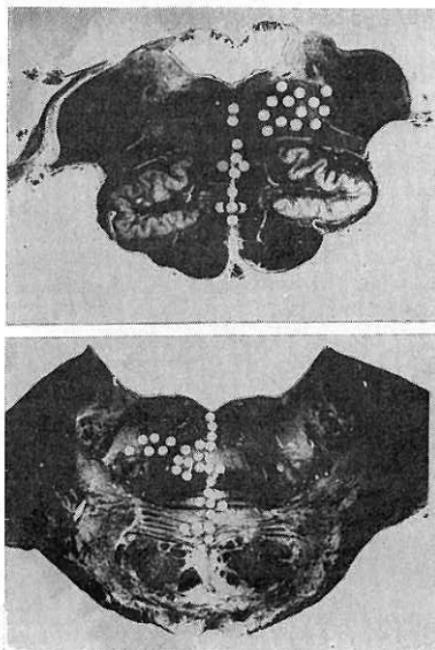
1 Aspectos ventral (izquierda) y lateral (derecha) del tronco cerebral humano. La porción sombreada corresponde a la localización aproximada de la formación reticular.



carencia de precisión anatómica. La estructura se localiza en la porción medular del tronco cerebral, en donde una apretada red de haces mielinizados aloja a las neuronas reticulares (fig. 1 y 2). Tratar de establecer los límites de cada grupo de neuronas que forman los núcleos reticulares es difícil; sin embargo, se ha diseñado una compleja citoarquitectura que ha sido mostrada en mapas correspondientes a cerebros del hombre y de animales.⁸⁻¹⁰

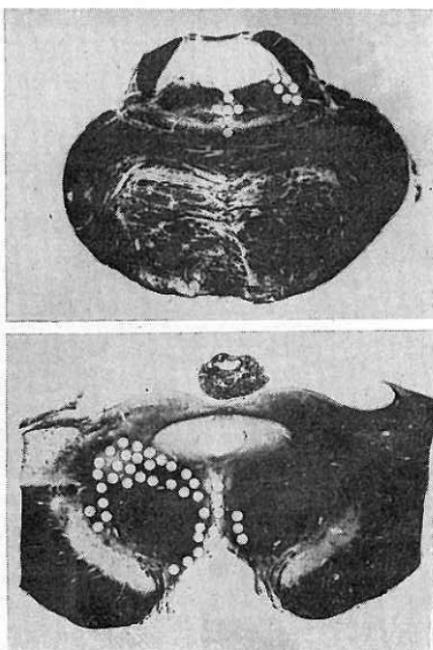
La formación reticular se extiende caudalmente hacia la medula espinal y rostralmente hacia el tálamo. Una idea más precisa de la extensión y número de si-

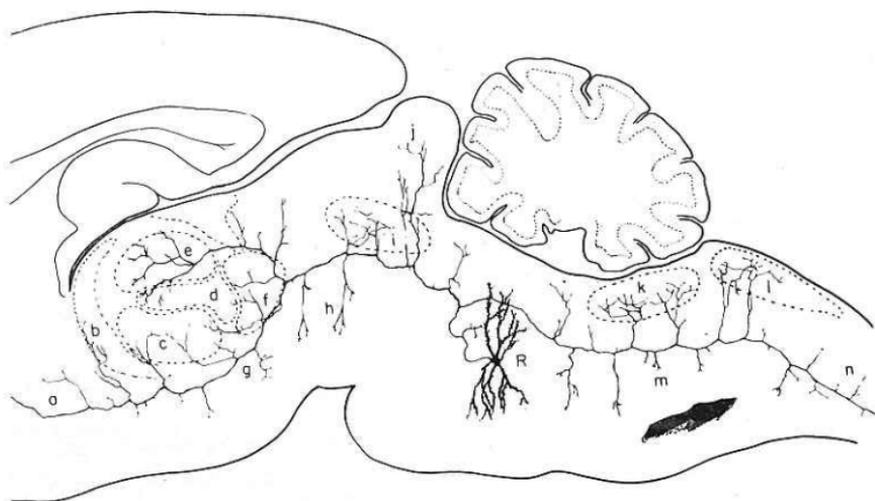
2 Topografía aproximada de los núcleos de la formación reticular (puntos blancos) en varios niveles del tronco cerebral humano.



3 Esquema de un corte sagital del cerebro de una rata de unos días de edad, que ilustra el trayecto ascendente y descendente del axón de una neurona del núcleo magnocelular de la formación reticular. La porción ascendente hace sinapsis con el colículo superior (*j*); los núcleos motores oculares (*i*); el tegmento mesencefálico (*b*); los núcleos posteriores del tálamo (*f*); los núcleos dorsales (*e*), intralaminares (*d*) y ventrales del tálamo (*c*); la zona incerta del hipotálamo (*g*); los núcleos reticulares del tálamo (*h*); y la porción basal del cerebro anterior (*a*). Las ramificaciones descendentes envían colaterales a la formación reticular (*m*); al núcleo del hipoglosio (*k*); al núcleo gracilis (*l*) y a la sustancia gris de la medula espinal (*n*). (Reproducido de Scheibel y Scheibel.)¹¹

napsis que las neuronas reticulares abarcan se puede obtener del examen de la figura 3, en la que el axón de una de esas células tiene colaterales caudales y rostrales. De este modo, la difusión de los impulsos nerviosos que conducen es enorme, de acuerdo con los estudios de

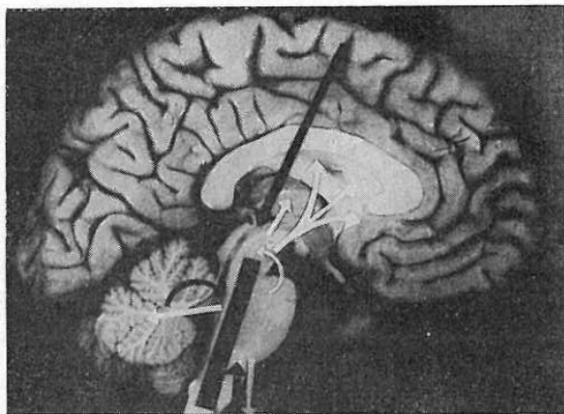




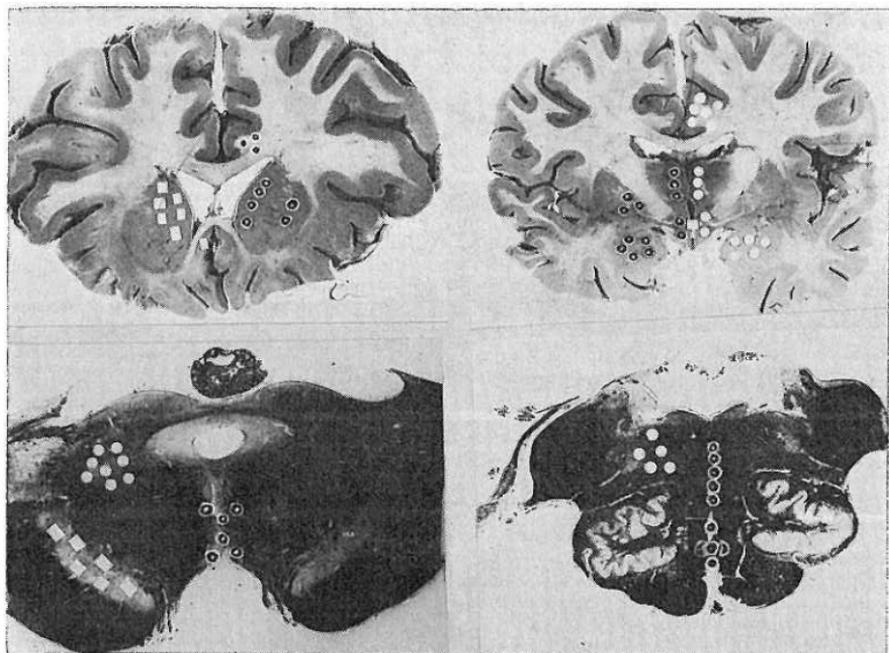
Scheibel y Scheibel.¹¹ Se considera que las neuronas reticulares alcanzan a todas las áreas de la corteza cerebral sin excepción.

Los núcleos mejor conocidos son los denominados genéricamente núcleos del rafe, ya que se hallan colocados en la línea media. En los núcleos reticulares del rafe

se describe un total de ocho núcleos: núcleo rafe (n.r.) obscuro, n.r. pálido, n.r. magno, n.r. central superior, n.r. del puente, n.r. dorsal, n.r. linear intermedio y n.r. linear rostral. Una descripción morfológica o topográfica extensa de cada uno se halla en el trabajo de Taber, Brodal y Walberg.¹² Las conexiones efe-



4 Corte sagital del cerebro humano que ilustra las conexiones aferentes (flechas negras) y eferentes (flechas blancas) de los núcleos del rafe de la formación reticular. Las vías eferentes ascendentes van a la formación reticular del mesencéfalo, a la porción anterior del tálamo, al *globus pallidus*, núcleo caudado y putamen. Las vías eferentes descendentes, en menor cuantía, van a los núcleos del cerebelo y a los segmentos cervicales y dorsales de la medula espinal. Las vías aferentes se originan en la corteza sensoriomotriz, en la medula espinal y en el núcleo fastigial del cerebelo.



5 En las fotografías superiores se ilustran las terminales monoaminérgicas en el núcleo amigdalóide, hipotálamo, tálamo, núcleo caudado, *globus pallidus* y circunvolución del cíngulo. En las fotografías inferiores se ilustra la topografía de los núcleos de la formación reticular en dos niveles del tronco cerebral que contienen neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, de acuerdo con los estudios de Andén y colaboradores.¹⁸

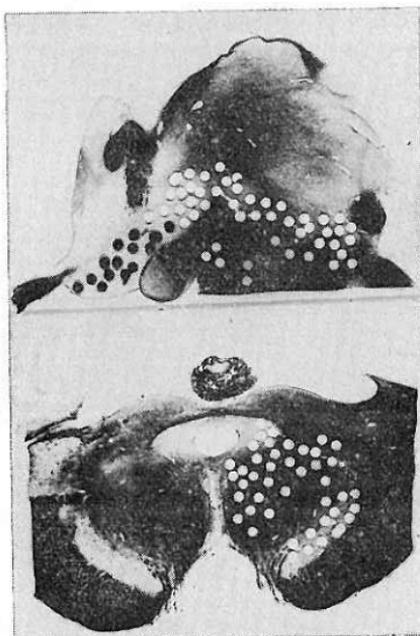
rentes¹³ se dirigen a la porción rostral del mesencéfalo, al putamen, globo pálido, núcleo caudado y a los núcleos anteriores del tálamo. Las conexiones eferentes en dirección caudal, se dirigen en menor cuantía a los segmentos cervicales y dorsales de la medula espinal y a los núcleos fastigial y dentado del cerebelo. Las vías aferentes a los núcleos del *rafé* proceden de la corteza sensoriomotriz¹⁴ y de la corteza visual,¹⁵ así como del nú-

cleo fastigial del cerebelo y de la medula espinal.¹⁴ En la figura 4 se ilustran las conexiones de los núcleos del *rafé*. Jouvét⁵ demostró que la destrucción de los núcleos del *rafé* del tronco cerebral produce un estado de vigilia constante en el gato. En cambio, la lesión a la porción mediolateral de los núcleos reticulares del puente, suprime la aparición del sueño paradójico o fase rombencefálica del sueño.

El núcleo reticular que se conoce como *locus coeruleus* ha recibido atención de ese mismo autor, ya que se le atribuye el mantenimiento de la inhibición del tono muscular que forma parte del sueño paradójico. Es sabido que el núcleo del *locus coeruleus* se conecta con los núcleos vagales del bulbo y se ha considerado

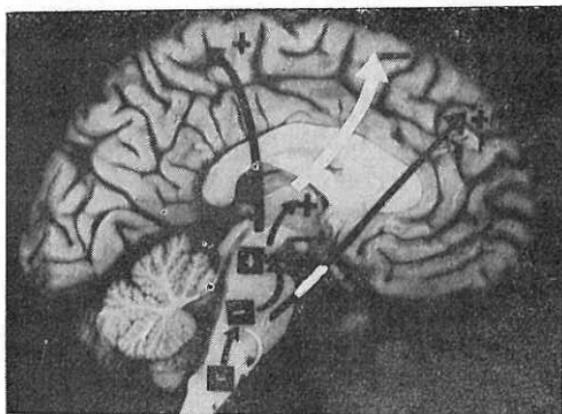
que participa en el mecanismo respiratorio.¹⁶ Más recientemente, utilizando técnicas histoquímicas se ha comprobado que el *locus coeruleus* está formado por neuronas que contienen noradrenalina.¹⁷ Los axones de este núcleo se unen a los axones de otras neuronas noradrenérgicas de la formación reticular lateral del puente y del mesencéfalo para formar una vía ascendente en el haz medial del cerebro anterior, que va a terminar en el hipotálamo, tálamo, núcleo amigdalóide y corteza de la circunvolución del cíngulo^{18, 19} (fig. 5), y posiblemente también a la corteza cerebelosa.²⁰ El estudio histoquímico de Andén y col.¹⁸ ha demostrado así mismo que las neuronas de los núcleos del *rafé* son serotoninérgicas y que las de la sustancia *nigra* son dopaminérgicas. Estas terminales monoaminérgicas en las estructuras del sistema límbico corresponden con la división medial y basal que ha sido propuesta anteriormente por nosotros.²¹

Así como las lesiones experimentales del tronco cerebral proporcionaron información sobre el ciclo vigilia-sueño,¹⁻⁶ las lesiones diencefálicas y del tronco cerebral que se producen en los casos humanos de encefalitis letárgica proporcionaron información bastante precisa sobre la función de los núcleos reticulares en la conducta del sueño. Economo observó que los pacientes mostraban "disociación de la conducta de sueño", y que a veces ésta se manifestaba por inversión del ciclo vigilia-sueño. Las lesiones en los casos de encefalitis letárgica afectan al área trofotrófica de Hess⁶ así como al hipotálamo posterior y todos los núcleos de la formación reticular, sobre todo los localizados en la porción rostral del mesencéfalo (fig. 6).



6 Topografía de las lesiones en la encefalitis letárgica de von Economo. Los focos inflamatorios y la destrucción de núcleos neuronales afectan las áreas hipotalámicas que corresponden al sistema trofotrófico de Hess⁶ (puntos negros), al hipotálamo posterior, núcleos ventrales del tálamo, sustancia nigra, la formación reticular, el núcleo rojo y la sustancia gris periacueductal. La figura superior corresponde a un corte sagital del diencefalo, y la inferior a un corte transversal del mesencéfalo rostral.

Como puede verse, la significación funcional de esta, todavía mal definida, estructura anatómica que es la formación reticular adquiere una importancia muy grande. Más recientemente, Moruzzi²³ ha demostrado que la estimulación eléctrica de la formación reticular en la porción caudal del tronco cerebral, en el bulbo, puede producir sincronización del electroencefalograma (EEG), que posiblemente se efectúe por la inhibición de



7 Sobre el corte sagital del cerebro humano se ilustra esquemáticamente el conjunto de estructuras nerviosas que participan en la regulación del sueño. El sistema talámico difuso (flechas blancas) sincroniza el EEG y produce conducta de sueño. La formación reticular (cuadro superior) (*n. reticularis pontis oralis*) actúa sobre la corteza (flecha negra a la izquierda) y el sistema talámico difuso (flecha negra al centro) para desincronizar el EEG y producir estado de vigilia. Los núcleos reticulares *pontis caudalis* (cuadro intermedio) actúan sobre la porción rostral del mesencéfalo (flecha negra curva), sobre la formación reticular caudal (flecha blanca curva) y sobre la corteza cerebral (flecha negra a la derecha) para producir los fenómenos EEG y musculares del sueño paradójico. Finalmente la formación reticular bulbar actúa produciendo sincronización del EEG posiblemente por inhibición sobre los núcleos de la formación reticular activadora. En el hipotálamo se han señalado con signos + y - las áreas trofotrófica y ergotrófica de Hess.⁶ El esquema se basa en los conocimientos aportados por Jouvét,⁵ Moruzzi²³ y Moruzzi y Magoun.¹

los núcleos reticulares del puente, que son los que de acuerdo con Jouvét⁵ desencadenan el sueño paradójico.

En la figura 7 se ha tratado de resumir la interacción de todas las estructuras que participan en la regulación de la conducta de sueño. El sistema talámico difuso (flecha blanca) sincroniza el EEG y produce conducta de sueño. La formación reticular (cuadro superior) (*n. reticularis*

pontis oralis) actúa sobre la corteza (flecha negra a la izquierda) y el sistema talámico difuso (flecha negra al centro) para desincronizar el EEG y producir estado de vigilia. Los núcleos reticulares *pontis caudalis* (cuadro intermedio) actúan sobre la porción rostral del mesencéfalo (flecha negra curva), sobre la formación reticular caudal (flecha blanca curva) y sobre la corteza cerebral (flecha negra a la derecha) para producir los fenómenos EEG y musculares del sueño paradójico. Finalmente, la formación reticular bulbar actúa produciendo sincronización del EEG, posiblemente por inhibición sobre los núcleos de la formación reticular activadora. En el hipotálamo se han señalado con signos + y - las áreas trofotrófica y ergotrófica de Hess.⁶ El esquema se basa en los conocimientos aportados por Jouvét,⁵ Moruzzi²³ y Moruzzi y Magoun.¹

REFERENCIAS

1. Moruzzi, G., y Magoun, H. W.: *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1: 455, 1949.

2. French, J. D.: *The reticular formation*. J. Neurosurg. 15:97, 1958.
3. Ranson, S. W.: *Somnolence caused by hypothalamic lesion in the monkey*. Arch. Neurol. Psychol. 41:1, 1939.
4. Nauta, W. J. H.: *Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study*. J. Neurophysiol. 9:285, 1946.
5. Jouvet, M.: *Neurophysiology of the states of sleep*. En: Quarton, G. C.; Melnechuk, T. y Schmitt, F. O. (Eds.) *The neurosciences*. Nueva York, Rockefeller University Press, 1967, p. 529.
6. Hess, W. R.: *The diencephalic sleep centre*. En: Adrian, E. D.; Bremer, F., y Jasper, H. H. (Eds.) *Brain mechanisms and consciousness*. Oxford, Blackwell, 1954, p. 117.
7. Hernández-Peón, R.: *A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit*. En: Jouvet, M. (Ed.) *Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil*. Paris, C.N.R.S., 1965, p. 63.
8. Olszewski, J.: *The cytoarchitecture of the human reticular formation*. En: Adrian, E. D.; Bremer, F., y Jasper, H. H. (Eds.) *Brain mechanisms and consciousness*. Oxford, Blackwell, 1954, p. 54.
9. Brodal, A.: *The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations*. Edimburgo, Oliver & Boyd, 1957, p. 1.
10. Rossi, G. F., y Zanchetti, A.: *The brain stem reticular formation. Anatomy and physiology*. Arch. Ital. Biol. 95:199, 1957.
11. Scheibel, M. E., y Scheibel, A. B.: *Anatomical basis of attention mechanisms in vertebrate brains*. En: Quarton, G. C.; Melnechuk, T., Schmitt, F. O. (Eds.) *The neurosciences*. Nueva York, Rockefeller University Press, 1967, p. 577.
12. Taber, E.; Brodal, A., y Walberg, F.: *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion*. J. Comp. Neurol. 114: 161, 1960.
13. Brodal, A.; Taber, E., y Walberg, F.: *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. Efferent connections*. J. Comp. Neurol. 114: 239, 1960.
14. Brodal, A.; Walberg, F., y Taber, E.: *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III. Afferent connections*. J. Comp. Neurol. 114:261, 1960.
15. Escobar, A.; Guzmán-Flores, C., y Alcaraz, M.: *Conexiones de la corteza visual con el tronco cerebral. Estudio anatómico en el gato*. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx.). 21:93, 1963.
16. Russell, G. V.: *The nucleus locus coeruleus (dorsolateral tegmenti)*. Tex. Rep. Biol. Med. 13:939, 1955.
17. Dahlström, A., y Fuxe, K.: *Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons*. Acta Physiol. Scand. 62 (Supl. 232):1, 1964.
18. Andén, N. E.: *Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon*. Acta Physiol. Scand. 67:313, 1966.
19. Loison, L. A.: *Projections of the nucleus locus coeruleus in the albino rat*. Brain Res. 15:563, 1969.
20. Olson, L., y Fuxe, K.: *On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons: the cerebellar innervation*. Brain Res. 28:165, 1971.
21. Livingston, K. E., y Escobar, A.: *The anatomical bias of the limbic system concept*. Arch. Neurol. 24:17, 1971.
22. Economo, C. von: *La encefalitis letárgica. Sus secuelas y su tratamiento*. Madrid, Espasa-Calpe, 1932, p. 261.
23. Moruzzi, G.: *Reticular influences on the EEG*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 16: 2, 1964.

III BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL SUEÑO

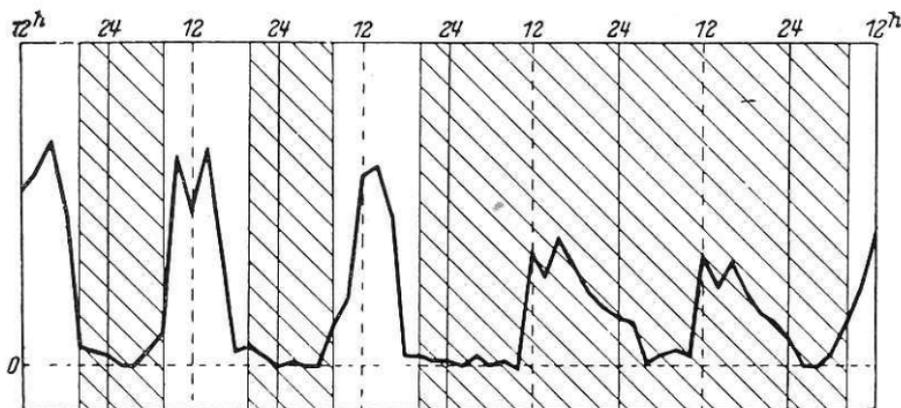
AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA *

Fisiológicamente se puede considerar al sueño como un tipo de conducta cíclica caracterizado por inmovilidad relativa,

sensibilidad disminuida, pero reversible a los estímulos externos y cambios de la actividad eléctrica cerebral con relación a la vigilia.

* Académico numerario. Unidad de Investigaciones Cerebrales. Instituto Nacional de Neurología. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Los periodos cíclicos circadianos, es decir de alrededor de 24 horas, se en-



1 Respuesta fototrópica de *Euglena gracilis* sometida a un régimen de luz-oscuridad de 12/12 horas, seguido de oscuridad constante(Pobl,¹¹).

cuentran ya desde el reino vegetal. Estos ciclos pueden ser endógenos o exógenos. También suelen ser mixtos, es decir endógenos, pero que necesitan de una señal externa para permanecer activos. Seres unicelulares como *Euglena*, en la frontera entre los animales y las plantas, muestran claramente respuestas fototrópicas, que permanecen por algún tiempo a pesar de que se mantenga al animal en la oscuridad total (fig. 1).

En el hombre, la duración y características del ciclo sueño-vigilia no es un proceso congénito, sino aprendido en las primeras semanas de la vida, y sujeto a una evolución paulatina que dura toda la existencia del individuo. Kleitman¹ (fig. 2) analizó las variaciones del ciclo sueño-vigilia y los periodos de alimentación en un bebé desde sus primeros días. Como puede observarse, existe una marcada tendencia a presentar periodos de vigilia de 8 de la mañana a 8 de la noche a partir de la decimosexta semana de

vida. Una vez establecido en el adulto el ciclo sueño-vigilia, pueden hacerse correlaciones de algunas variaciones de constantes corporales con dicho ciclo. Tal ocurre con el pulso arterial, la temperatura, el consumo de oxígeno, la producción de CO₂, la ventilación y la excreción de orina y el contenido en nitrógeno de ésta (fig. 3).

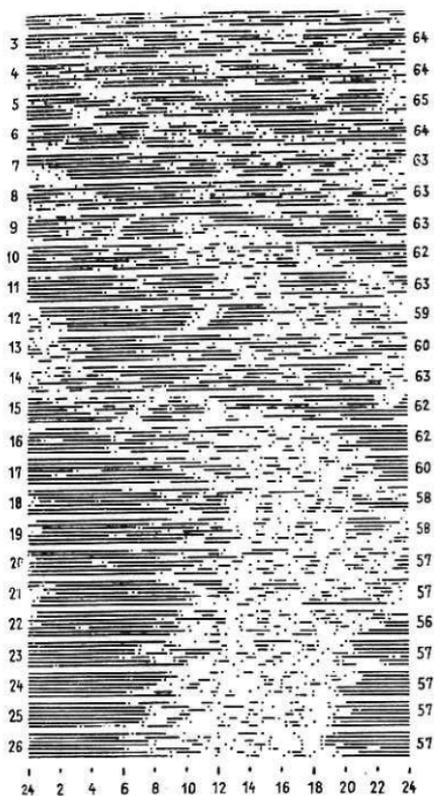
El estudio del sueño se profundizó mucho con la aplicación de técnicas electrofisiológicas, principalmente la electroencefalografía, la electromiografía y el registro de potenciales celulares. La vigilia corresponde con una actividad cortical rápida y de bajo voltaje que se acompaña de tono muscular aumentado y de actividad de tipo theta (a unos 6-7 c.p.s.) en el hipocampo. Este cuadro es cierto para todos los mamíferos estudiados. El sueño representa un cambio notable en este tipo de actividades. La corteza cerebral muestra ondas lentas de alto voltaje y el tono muscular disminuye.

El descubrimiento más importante, en relación con la fisiología del sueño fue el realizado por Aserinsky y Kleitman,²

acerca de una fase, que se repite cíclicamente en el transcurso del sueño, caracterizada por aceleración de los ritmos corticales y movimientos oculares rápidos. Jouvett³⁻⁶ encontró que durante esta fase se pierde el tono de los músculos de la nuca y el cuello y aparecen espigas o descargas geniculooccipitales. Este autor estudió esta fase en forma exhaustiva; la denominó paradójica, por la aceleración de los ritmos corticales que correspondería con la vigilia y sin embargo coincide con el sueño más profundo. También se ha llamado romboencefálica, por el hallazgo de Jouvett de la integración reticular protuberancial de esta fase. Sinónimos son también periodo MOR o de movimientos oculares rápidos y estado D, propuesto por Hartmann.⁷

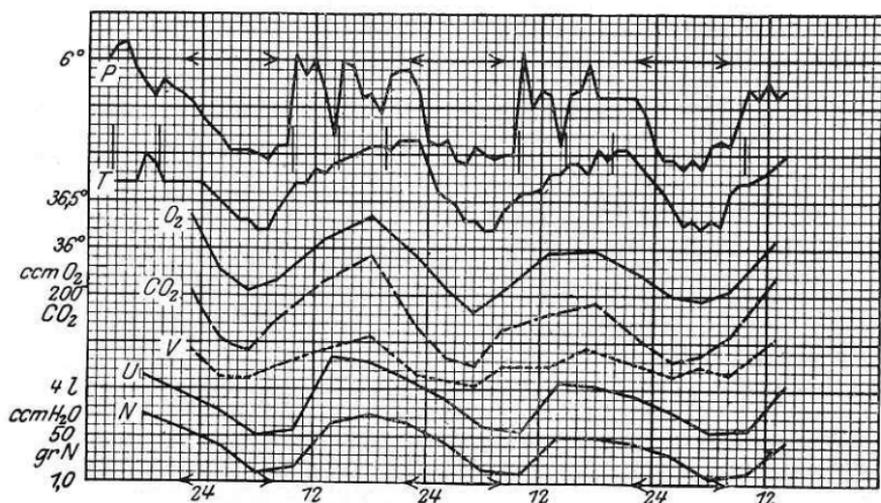
Este descubrimiento mostró que el sueño es un proceso heterogéneo y cíclico en sí, puesto que los periodos de sueño paradójico se alternan en tiempos fijos y muestran una duración constante en relación con la especie de que se trate. Hartmann señala que la duración del ciclo de sueño MOR y sin MOR guarda una estrecha relación con el ritmo metabólico del animal y, en general, con su tamaño. Así vemos que este ciclo dura unos cuatro minutos en el ratón, 10 en la rata, unos 20 en el conejo, 30 en el gato, 90 en el hombre y 120 minutos en el elefante.

En el hombre el sueño y sus etapas muestran variaciones importantes. Existen malos y buenos durmientes; personas que necesitan más o menos horas de sueño. Es difícil y ha llevado a menudo a errores clínicos, el juzgar del sueño de un paciente por tan solo su informe verbal y subjetivo. Se ve que a menudo este reporte no coincide con la opinión de



2 Frecuencia de los periodos de sueño, vigilia e ingestión alimenticia de un niño, partiendo de su 110. día de vida hasta el día 182. Cada línea de las abscisas representa 24 horas. La porción en negro significa sueño (sin especificar fase); las regiones en blanco corresponden con la vigilia y los puntos, momentos de alimentación. Nótese el predominio de aparición de los periodos de vigilia entre 8 a.m. y 8 p.m. a partir de la 16a. semana de vida. (Kleitman y Engelmann¹).

parientes que conviven con el sujeto en cuestión. Para valorar las constantes fisiológicas del sueño, es necesario realizar registros poligráficos de toda la noche y establecer un criterio de clasificación y valoración cuantitativa de las diferentes

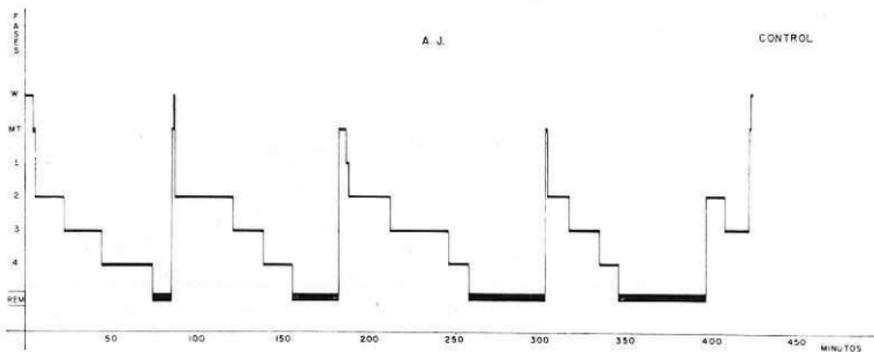


3 Evolución circadiana de algunas constantes fisiológicas en el hombre. Las flechas dobles horizontales señalan los períodos de sueño del sujeto y las líneas verticales, los de ingestión de alimentos. P: frecuencia del pulso arterial; T: temperatura; O_2 : consumo de oxígeno; CO_2 : producción de bióxido de carbono; V: ventilación; U: excreción de orina; N: nitrógeno ureico. (Volker¹²).

fases del sueño. Con estos datos se pueden construir hipnogramas de una gran fidelidad, que permiten el análisis intra e interindividual en grandes series de sujetos (fig. 4).

Las figuras 5 y 6 muestran un sujeto con la colocación de electrodos para un registro poligráfico continuo de ocho ho-

4 Hipnograma de un sujeto en circunstancias fisiológicas, que refleja los cambios poligráficos durante 7 horas de sueño. En las ordenadas se señalan las fases (W: vigilia) 1, 2, 3, 4 y REM (MOR) del sueño. MT: períodos de movimientos del sujeto. En la abscisa está anotado el tiempo en minutos. Nótese el aumento progresivo en la duración de la fase MOR y su carácter cíclico. Así mismo la aparición de MT después de cada ciclo MOR.

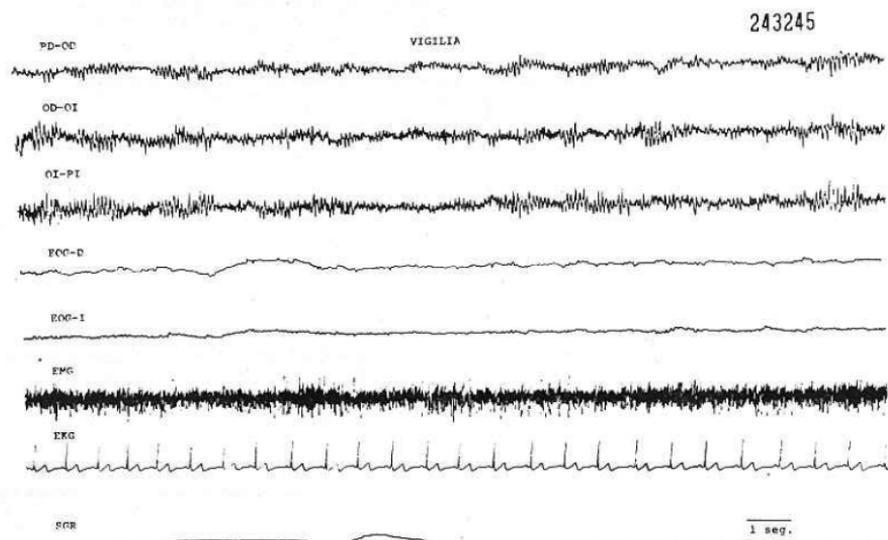


5 Sujeto en vigilia, que ilustra la colocación de los electrodos para el registro poligráfico. Estos se fijan con colodión secado con aire comprimido. Los movimientos oculares se registran con los electrodos fijados a los lados de los ojos, contra una referencia en la mastoide. El tono muscular se registra en los músculos de la barbilla. El EEG con electrodos sobre la piel cabelluda. Todos los cables son largos y sumamente flexibles, permitiendo la libertad de movimientos. El aparato a la izquierda del sujeto permite el registro de la respuesta galvánica de la piel (SGR), conectado con el dorso y la palma de la mano.



ras y el EEG en estado de vigilia, respectivamente. El aparato a la izquierda del sujeto es un psicogalvanómetro, para medir la respuesta galvánica de la piel en las diferentes fases. Los parámetros que deben medirse en un estudio de este tipo son los siguientes: 1) tiempo de sueño; 2) tiempo en fase MOR (o porcentaje); 3) tiempo en fases 1, 2, 3 y 4; 4) número de despertares y tiempo total despierto. Las figuras 7 a 11 muestran al sujeto en sueño de ondas lentas y las fases 1, 2, 3 y 4 de este sueño. La figura 12 ilustra sobre el cambio conductual que caracteriza la fase MOR. La boca se en-

6 Registro poligráfico de un sujeto en periodo de vigilia, con los ojos cerrados. PD-OD, OD-OI, OI-PI: derivaciones parietales y occipitales del electroencefalograma; EOG-D y EOG-I: electro-oculograma derecho e izquierdo; EMG: electro-miograma de los músculos de la barbilla; EKG: electrocardiograma; SGR: respuesta galvánica de la piel. Nótese la presencia de ritmo alfa en el EEG y el tono muscular amplio, característicos de la vigilia.



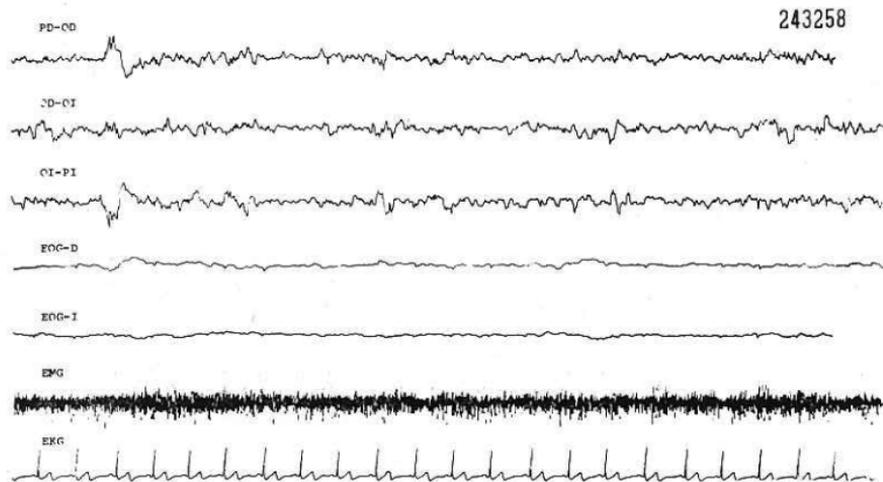


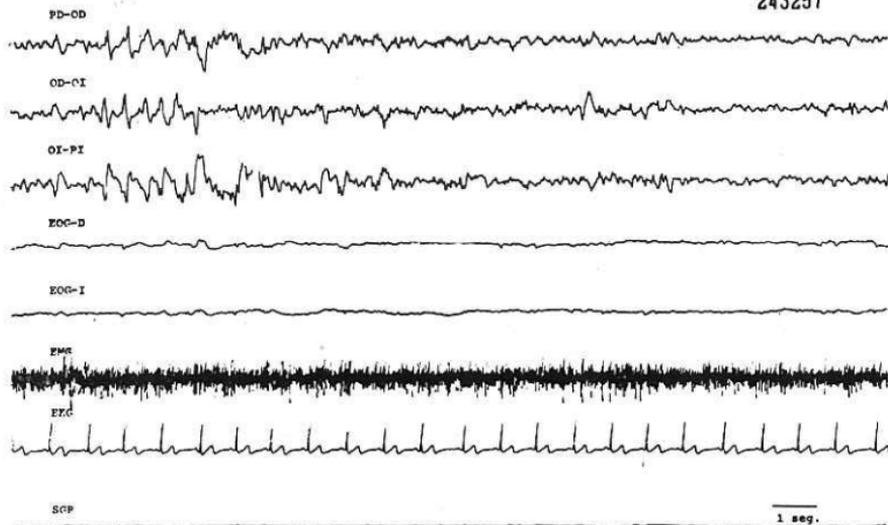
7 Sujeto en fase de ondas lentas o "sueño tranquilo".

trebre por pérdida del tono de los músculos de la mandíbula, la expresión facial suele ser de cierta actividad, interés o sufrimiento. No se debe olvidar que en esta fase MOR se presentan las ensoñaciones y pesadillas. La figura 13 ilustra los cambios electrográficos de esta fase.

Los hechos fisiológicos que se acaban de describir plantean importantes problemas de interpretación en relación con la integración del sueño. En primer lugar, examinaremos las variaciones del umbral sensorial. Las estructuras responsables del mantenimiento de este umbral son principalmente la formación reticular activadora y los receptores mismos. Durante el sueño, el sistema reticular activador ascendente está deprimido y sus acciones centrífugas facilitadoras sobre los receptores se ven disminuidas, haciéndose preponderantes las acciones inhibitorias centrífugas, como las que se ejercen sobre el núcleo de Edinger-Westfal, que dan lugar a miosis y por lo tanto a una disminución en la entrada aferente⁸ (fig. 14). Las fases de ondas lentas 1, 2, 3 y

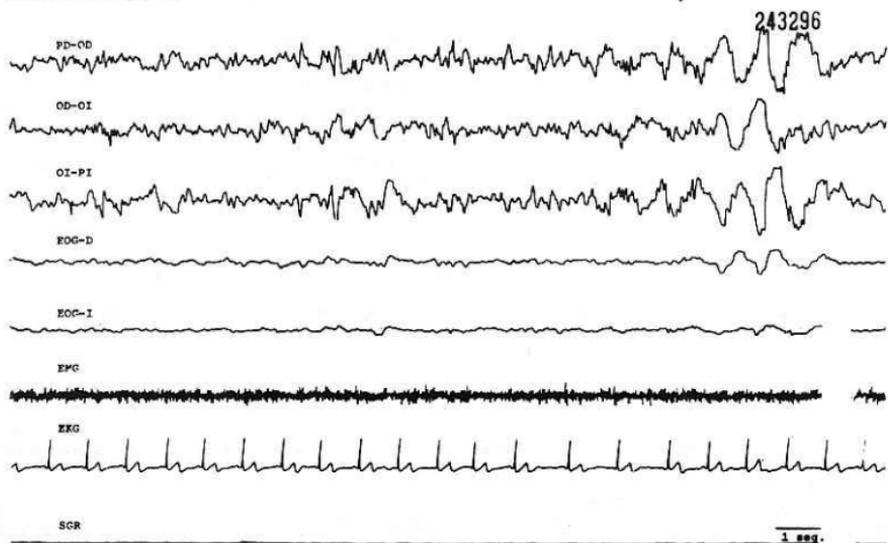
8 Fase 1 del sueño. Este periodo constituye una transición entre la somnolencia y las otras fases del sueño. En el EEG predominan las frecuencias entre 2 y 7 cps. Pueden observarse movimientos oculares lentos. Persistencia del tono muscular.

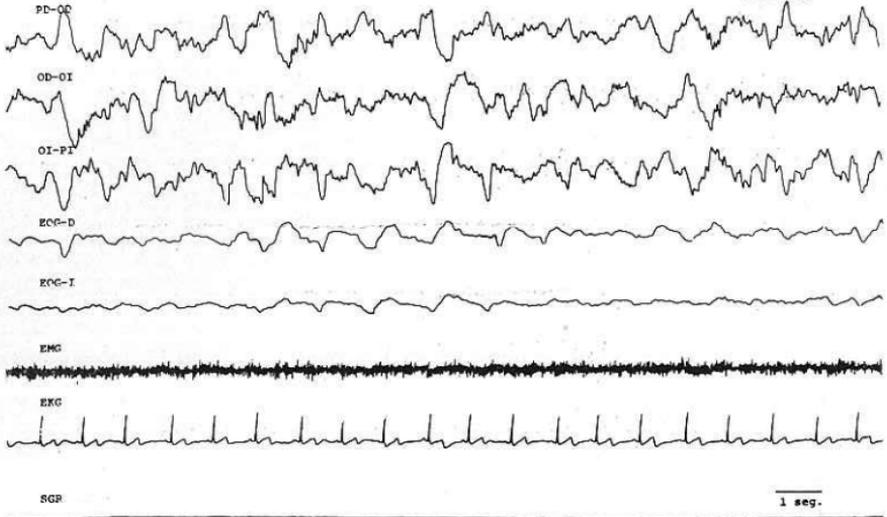




9 Fase 2 del sueño. Esta fase, bastante ambigua, se caracteriza por la presencia de husos de sueño (frecuencias rápidas a 14-16 cps) y complejos K, además por la ausencia de actividad lo suficientemente amplia y abundante para establecer que se trata de fases 3 ó 4.

10 Fase 3 del sueño. Se define por un EEG que contiene por lo menos 20, pero no más de 50 por ciento, de ondas lentas de gran amplitud a 2 cps o menos. Pueden persistir complejos K y husos de sueño. Nótese la disminución del tono muscular, en relación con las fases anteriores.



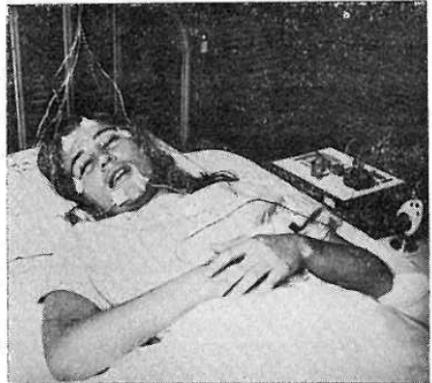


11 Fase 4 del sueño. Se caracteriza por más de 50 por ciento de ondas lentas de más de 75 microvoltios. Esta fase suele ser la más larga del sueño sin MOR y corresponde con el sueño tranquilo.

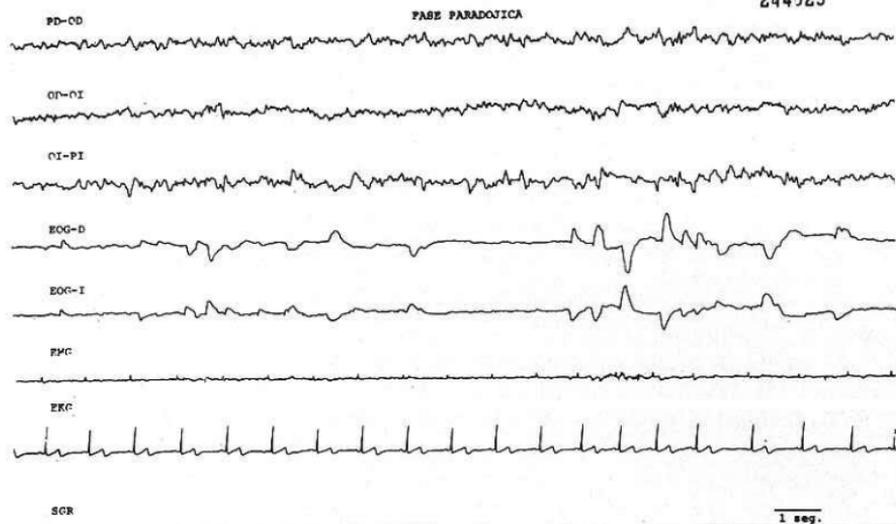
4 corroboran esta inhibición del sistema reticular activador ascendente. Ahora bien, como demostró Hess en 1943,⁹ se puede producir sueño por estimulación de algunas zonas hipotalámicas, es decir de áreas hipnógenas activas. El sueño no puede explicarse solamente por inhibición de la formación reticular activadora.

En segundo lugar, aparece con toda su complejidad la fase MOR. Durante esta fase existen fenómenos de activación indiscutible; estos son: la aceleración de ritmos corticales, los movimientos oculares rápidos, las imágenes oníricas y las mioclonías. Por otra parte, se acentúan fenómenos inhibitorios que ya se esbozaban en el sueño de ondas lentas; estos

son: la inhibición del tono muscular, el alza del umbral para el despertar y la disminución de la respuesta galvánica de la piel. Esta compleja fase implica acti-



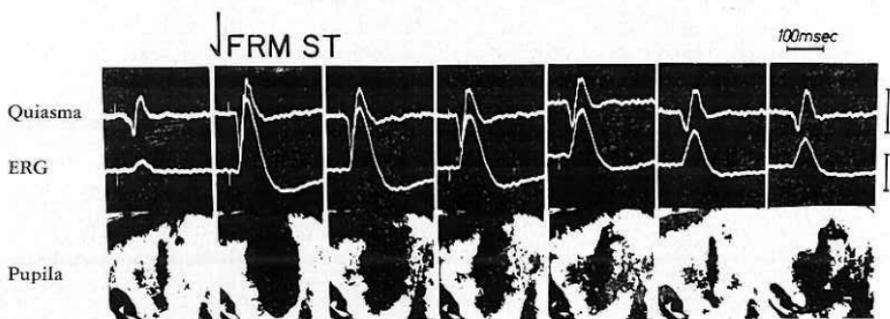
12 Sujeto en fase MOR del sueño. Nótese el cambio en la expresión facial, en relación con las fases precedentes. Este hecho pudiera deberse a la presencia de imágenes oníricas.



13 Fase MOR. Se caracteriza por actividad de bajo voltaje y frecuencias variables, rápidas, en el EEG, salvas de movimientos oculares rápidos (en oposición de fase por la peculiar colocación de los electrodos) y notable disminución del tono muscular.

vación y desactivación. Ahora bien, los fenómenos inhibitorios apuntan claramente a la activación de estructuras depresoras situadas en el rombencéfalo. La abolición del tono muscular se produce por estimulación del lóbulo anterior del ce-

14 Registro de la respuesta eléctrica a un breve destello luminoso en la vía visual del gato. Los lugares registrados son el quiasma óptico y la retina (electrorretinograma, ERG). Las fotos de la línea inferior muestran el área de la pupila. La primera columna corresponde al animal en periodo de sueño. *FRM ST*: estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica que provoca el despertar. Nótese el aumento brusco del área pupilar y de las respuestas evocadas en la segunda columna. Los registros siguientes muestran la instalación de nuevo del sueño, con miosis progresiva.



rebelo o de las estructuras caudales de la formación reticular. Los núcleos vestibulares son responsables de los movimientos rápidos de la fase MOR.

El problema más difícil de resolver es el de la aceleración de la actividad de la corteza cerebral en el momento en que el sueño se hace más profundo. Es forzoso admitir la multiplicidad regional de las estructuras reticulares, lo cual se comprueba, como veremos más adelante en este simposio, por las diferencias regionales en la histoquímica de áreas.

En experiencias realizadas en nuestro laboratorio, las lesiones crónicas del complejo nuclear del *rafé*, aun siendo muy restringidas, han modificado la distribución de los ciclos de sueño en el gato en una forma que sugiere, como ya había supuesto Jouvet³⁻⁶ una dependencia o interacción entre las fases de ondas lentas y las de MOR, puesto que en estos animales, el *locus coeruleus* y otras estructuras caudales están intactas. Estas experiencias plantean también la posible relación entre el sueño y la epilepsia, ya sugerida por la clínica y por experiencias nuestras anteriores.¹⁰ Esta relación, de llegarse a establecer, sería en el sentido de correlacionar la fase MOR con los periodos de extinción de la actividad convulsiva. Hecho de sumo interés, si se toma en cuenta el conocimiento reciente sobre los neurotransmisores involucrados en el sueño.

REFERENCIAS

1. Kleitman, N., y Engelmann, T. G.: *Sleep characteristics of infants*. J. Appl. Physiol. 6: 269, 1953.
2. Aserinsky, E., y Kleitman, N.: *Regularly occurring periods of eye motility and concurrent phenomena during sleep*. Science 118: 273, 1953.
3. Jouvet, M., y Michel, F.: *Correlation électromyographiques du sommeil chez le chat cortiqué et mésencéphalique chronique*. C.R. Soc. Biol. (París) 153:422, 1959.
4. Jouvet, M.: *Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables de différentes phases du sommeil physiologique*. Arch. Ital. Biol. 100:125, 1962.
5. Jouvet, M., y Delorme, F.: *Locus coeruleus et sommeil paradoxale*. C.R. Soc. Biol. (París) 159:895, 1965.
6. Jouvet, M.: *Mechanisms of the state of sleep: A neuropharmacological approach*. En: Kety, S. S., Everts, E. V., y Williams, H. L. (Eds.), *Sleep and altered states of consciousness*. Nueva York, Williams & Wilkins, 1967.
7. Hartmann, E.: *The D-state and norepinephrine-dependent systems*. En: Hartmann, E. (Ed.), *Sleep and dreaming*. Boston, Little, Brown & Co. 1970, p. 308.
8. Fernández-Guardiola, A.: *La voie visuelle chez le chat: Mécanismes de contrôle et de régulation*. Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.) 26:261, 1970.
9. Hess, R. W.; Koella, P., y Akart, K.: *Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 5:75, 1953.
10. Fernández-Guardiola, A., y Ayala, F.: *Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 30:547, 1971.
11. Pohl, R.: Citado por: Büning, E. (Ed.) *The physiological clock*. Nueva York, Springer-Verlag, 1967, p. 33.
12. Völker, H.: Citado por: Büning, E. (Ed.) *The physiological clock*. Nueva York, Springer-Verlag, 1967, p. 38.

IV ASPECTOS BIOQUIMICOS DEL SUEÑO

FERNANDO ANTÓN-TAY *

El reto que representa a nuestro entendimiento la complejidad del SNC, ha propiciado que investigadores adiestrados en diversos campos de la biología hayan concurrido para el estudio de la función de este sistema. En el último decenio este abordaje interdisciplinario ha sido singularmente fructífero permitiéndonos conocer de manera satisfactoria algunos mecanismos de la actividad cerebral como son la transmisión del impulso nervioso a lo largo del axón y de la sinapsis, los mecanismos que regulan el manejo de la información, y algunos otros. Sin embargo, a este nivel aún existe una gran falta de conocimientos referentes a la participación de macromoléculas en la excitación de las membranas del axón y las del receptor neuronal.

Los logros obtenidos recientemente en el conocimiento de los mecanismos que regulan la aparición alternada del sueño y la vigilia es uno de los mejores ejemplos de la cooperación interdisciplinaria, de ahí que al discutirse los mecanismos metabólicos que regulan el sueño necesariamente se recurra a datos experimentales proporcionados por la histoquímica, la neurofisiología, la neurofarmacología y la psicología.

El estudio del sueño no sólo tiene importancia práctica sino también conceptual, ésta radica en que el sueño representa uno de los modelos conductuales más promisorios para llenar el dramático vacío que reina entre nuestro conocimien-

to actual y lo que es la función cerebral; o de manera más general: el estudio de las conductas cíclicas es la siguiente etapa en el desarrollo de las ciencias del sistema nervioso, para llenar la separación existente en la comprensión de la conducta innata y la conducta adquirida por el aprendizaje.

Como ya fue establecido, el sueño es un fenómeno conductual cíclico y por lo tanto comparte propiedades comunes con otros fenómenos semejantes como la actividad exploratoria, la búsqueda del alimento, las actividades sexual y social, etc. Todos estos tipos de conducta se clasifican como cíclicos ya que la actividad en particular se repite a intervalos regulares más o menos largos. Durante la presencia del ciclo independientemente de su duración podemos considerar que la actividad motora del organismo es guiada por un estado del cerebro que persiste por el tiempo necesario para alcanzar un objetivo. Este estado del cerebro puede ser esbozado en términos de oscilaciones lentas en fase con el estado funcional de algunas neuronas clave. Hasta donde se sabe, estas neuronas clave utilizan como sustancias neurotransmisoras a compuestos del tipo de la acetilcolina y de algunas aminas biogénicas cuyo metabolismo conocemos. Los sistemas neuronales encargados del control del sueño y del resto de los fenómenos conductuales señalados, así como la regulación del sistema neuroendocrino, constituyen aproximadamente 8 por ciento de la población neuronal del cerebro. Los mediadores químicos

* Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

usados por el resto de las neuronas cerebrales son desconocidos.

El empleo de una sustancia neurotransmisora por diferentes sistemas neuronales de función específica, explica el por qué al modificar experimentalmente el metabolismo del neurotransmisor se obtienen cambios no sólo en el fenómeno objeto del estudio (por ejemplo el sueño), sino también en otros (conducta motora, sistema endocrino).

Con el descubrimiento de la formación reticular ascendente, el sueño fue entendido como un fenómeno pasivo¹ resultante de la oscilación en la actividad de este sistema. Desde el punto de vista metabólico, parecía factible que a medida que el periodo de vigilia se prolongaba se produjese en el cerebro una sustancia hipnagénica que al acumularse se traduciría en el sueño.² Esta hipótesis metabólica del sueño fue inicialmente propuesta ya en 1910 por Legendre y Pieron³ y revalorada en 1939 por Schendorf e Ivy.⁴ Ambos grupos administraron líquido cefalorraquídeo (LCR) de animales privados de sueño por varios días a animales en condiciones normales en los que se presentó sueño. Recientemente, Papenheimer y su grupo⁵ y Hernández Peón y colaboradores,⁶ de manera independiente, han repetido en situaciones experimentales bien controladas estos experimentos confirmando los resultados. La administración del líquido cefalorraquídeo a través de cánulas implantadas crónicamente en el ventrículo lateral del carnero, suprime el factor de *stress* experimental y ha permitido observar la producción del sueño durante las seis horas subsiguientes a la infusión. La concentración en el LCR de un compuesto, denominado factor S, es lineal durante las primeras 48 horas

sin dormir. Por técnicas de filtración molecular selectiva se sabe que su peso molecular es menor de 500, por lo que se ha estudiado la administración, en las mismas condiciones experimentales, de serotonina, 4-hidroxibutirato, butirolactona, ácido gamma-amino-butírico (GABA), ácido glutámico y de AMP cíclico. Estos compuestos no reproducen los efectos del factor S. La hipótesis del factor S ha recibido poca atención y no puede ser descartada.

El progreso en el conocimiento de la neurofisiología del sueño, así como los avances tecnológicos para su medición objetiva, descartaron la hipótesis de la formación reticular en el sueño y propiciaron a Jouvett,⁷ a fines del decenio pasado, a establecer nuevos conceptos que pueden ser resumidos como sigue:

1. El sueño es un estado activo del cerebro, por lo tanto es posible producir insomnio mediante lesiones circunscritas en el cerebro.

2. El sueño no es un fenómeno simple; por lo contrario, consiste de dos estados diferentes relacionados con dos mecanismos cerebrales (fase de ondas lentas y sueño paradójico), y por lo tanto, debe de ser posible suprimir selectivamente una u otra fase mediante lesiones específicas o por el uso de fármacos.

3. Estos dos estados de sueño pueden ser cuantificados; por lo tanto, debe de ser posible correlacionar su cantidad con cualquier cambio bioquímico, neurofarmacológico o estructural presente.

4. Los mecanismos bioquímicos relacionados con el estado del sueño no pueden ser explicados sólo en términos de mecanismos neuronales a corto plazo.

El resultado de estos conceptos llevó a dilucidar o tratar de dilucidar el papel

que la acetilcolina (ACh), y tres aminas biogénicas, dos de las cuales son catecolaminas [la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE)] y la otra una indolamina [la serotonina (5HT)], tienen en la regulación de los ciclos del sueño. Estos cuatro compuestos se consideran como neurotransmisores en el SNC ya que llenan la mayor parte de los criterios operacionales propuestos:⁸

1. El posible neurotransmisor y las enzimas necesarias para su síntesis deben estar presentes en los botones terminales de la neurona presináptica. Así mismo, las enzimas catabólicas u otro mecanismo químico que limite la actividad fisiológica del presunto transmisor (por ejemplo mecanismos de recaptación), deben también estar en la región de la sinapsis.

2. El compuesto debe ser liberado de la terminación presináptica cuando la neurona es estimulada.

3. La aplicación del compuesto a la neurona presináptica debe producir efectos fisiológicos similares a los producidos por la estimulación de la neurona presináptica.

4. Las drogas que actúan a nivel de la membrana postsináptica deben producir el mismo efecto cuando el posible neurotransmisor es administrado a dicha neurona.

Estos criterios son satisfechos en su totalidad por la ACh y por la NE en el sistema nervioso periférico.

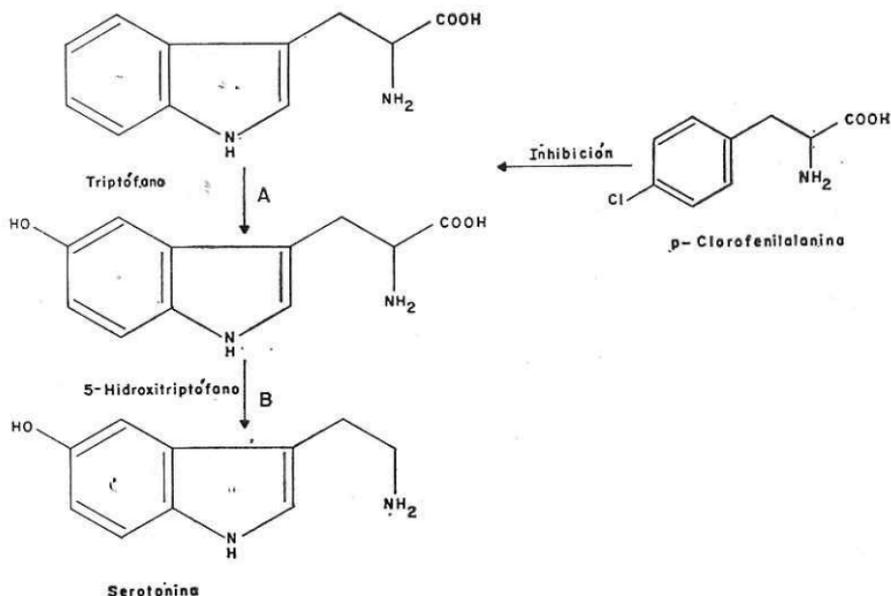
A continuación se presenta una revisión breve del metabolismo y la participación de cada una de estas sustancias en la producción del sueño.

Acetilcolina. La ACh se sintetiza a partir de acetilcoenzima A y de la colina mediante la acción catalizadora de la colinacetilasa. Esta reacción es reversible

bajo la acción de la acetilcolinesterasa y limita la actividad fisiológica de la ACh.⁹

La participación de la ACh en la integración neuronal del sueño y la vigilia ha sido estudiada recientemente mediante la ayuda de Hemicolium-3. Este es un fármaco que bloquea por competencia el transporte activo de la colina en la membrana y por lo tanto disminuye la síntesis de ACh. En gatos, la administración intracisternal de Hemicolium-3 produce facilitación del sueño de ondas lentas cuya cantidad está en relación directa a la dosis administrada.¹⁰ De manera sorprendente, la administración de un microgramo abole la fase de sueño paradójico. La pérdida de sueño paradójico parece ser una respuesta específica a la droga, en cambio, el incremento de ondas lentas es probable que sea debido a la caída del tono de neuronas acetilcolinérgicas, ya que el pretratamiento con para-clorofenilalanina (PCFA) produce insomnio y por lo tanto la pérdida del tono colinérgico conduce a la liberación de 5-HT que a su vez induce el sueño de ondas lentas.¹¹ Estos datos sugirieron además, que la ACh participa activamente en el mantenimiento de la vigilia y descartan el concepto de un sistema colinérgico hipnogénico.

Serotonina. La biosíntesis de la serotonina cerebral implica en la primera etapa, el paso del triptófano circulante al cerebro (fig. 1). El nivel del triptófano varía en el plasma y en el cerebro de manera importante durante las 24 horas. Además de que el triptófano es el precursor de la 5-HT cerebral, este compuesto tiene características que lo distinguen del resto de los aminoácidos, ya que aparentemente juega un papel regulador del metabolismo de las proteínas de la dieta



1 Biosíntesis de la serotonina. El triptófano intraneuronal es hidroxilado en la posición 5 por la enzima hidroxilasa del triptófano (A); el producto resultante es el 5-hidroxitriptófano que rápidamente es descarboxilado por una descarboxilasa inespecífica (B) para formar la serotonina. La administración de paraclorofenilalanina que tiene una estructura semejante a la del triptófano con un cloro en la posición 6, inhibe la síntesis de serotonina por competencia sobre la hidroxilasa de triptófano.

y su asimilación por el organismo está regulada por la enzima hepática triptófano pirrolasa.¹²

El nivel de triptófano en el cerebro es relativamente bajo, lo que refuerza el punto de vista de que los niveles circulantes producen cambios paralelos en la concentración de 5-HT. Dentro de la neurona, el triptófano es inicialmente hidroxilado en la posición 5, formándose así el 5-hidroxitriptófano, el que de manera semejante a como sucede con la

Dopa, rápidamente se descarboxila por la acción de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos. El resultado es la formación de 5-HT.¹³

En la actualidad, no se posee ninguna evidencia que señale cuál es el destino metabólico de la 5-HT vertida a la sinapsis. La principal vía de catabolismo de la 5-HT es la desaminación oxidativa, reacción catalizada por lo monoaminoxidasa (MAO); el producto resultante es un aldehído muy inestable que rápidamente es oxidado para producir el ácido 5-hidroxiindolacético o es reducido a 5-hidroxitriptofol.¹⁴

La administración de PCFA a gatos, ratas o monos es seguida de insomnio.⁷ Durante las 24 horas siguientes a la administración de este compuesto (400 mg./Kg. a gatos) no se observan cambios en la conducta; sin embargo, al cabo

de 30 horas hay aparición de insomnio, de comienzo brusco, que se caracteriza por vigilancia conductual y constante, midriasis y continua actividad cortical de bajo voltaje. Al cabo de 60 horas empiezan a aparecer discretos episodios de sueño paradójico seguidos de pequeños periodos de ondas lentas. El patrón normal de sueño no reaparece sino hasta las 200 horas después de administrado el fármaco. Estos efectos transcurren en paralelo a la caída en el nivel de serotonina en el cerebro.¹⁵

Puesto que la acción inhibitoria de la síntesis de la serotonina por la PCFA¹⁵ se lleva a cabo por bloqueo de la hidroxilasa del triptófano; como contraprueba se intentó saltar este paso metabólico, inyectando directamente 5-hidroxitriptófano que sí atraviesa la barrera hematoencefálica y que rápidamente se transforma en 5-HT. En estas condiciones experimentales, la administración de 5-hidroxitriptófano durante el efecto de la PCFA restablece los patrones de sueño normal por periodos hasta de 10 horas; después de los cuales el insomnio reaparece.¹⁶

Que el efecto de este compuesto es mediado por su acción sobre las células serotoninérgicas de los núcleos del ráfá, se demuestra por los experimentos en que la lesión electrolítica de estos núcleos se acompaña de insomnio.¹⁵ El grado de destrucción neuronal es directamente proporcional a la concentración de 5-HT en el cerebro y al grado de insomnio producido.

Catecolaminas. La biosíntesis de las catecolaminas cerebrales¹⁷ se inicia con la captación del aminoácido tirosina de la circulación; las concentraciones de este aminoácido en el plasma varían de acuerdo con un ritmo circadiano (el nivel

sanguíneo es máximo alrededor del medio día y mínimo en la madrugada). No se sabe si en condiciones normales este cambio cíclico tiene alguna influencia sobre la velocidad de síntesis de la dopamina (DA) y de la NE.

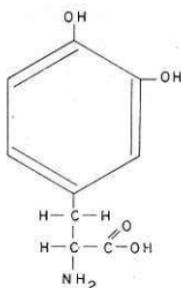
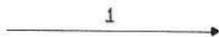
La primera transformación bioquímica que sufre la tirosina es su hidroxilación en la posición meta (fig. 2), el compuesto resultante es la Dopa o dihidroxifenilalanina, esta reacción se lleva a cabo en todos los tejidos que sintetizan catecolaminas. La enzima aparentemente se encuentra distribuida en toda la célula. Este paso también es el que controla *in vivo* la velocidad de síntesis de las catecolaminas. Hay suficientes datos que sugieren que la actividad de la enzima está regulada por el producto final de la cadena metabólica: una pequeña fracción de las moléculas de NE presentes en la terminal nerviosa constituyen la poza activa que inhibe a la hidroxilasa de la tirosina al unirse quizá con el cofactor. Cuando esta poza de NE se disminuye, como sucede después de la estimulación nerviosa, automáticamente se suprime la inhibición produciéndose más norepinefrina.

La hidroxilación de la tirosina resulta pues en la formación de L-Dopa, aminoácido que prácticamente no se encuentra en el cerebro ni en la sangre. Este dato sugiere que rápidamente es metabolizada a dopamina por la enzima Dopa-decarboxilasa.

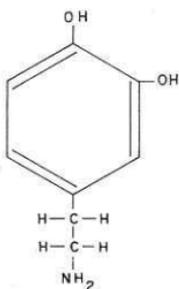
La DA además de ser neurotransmisor es el precursor para la NE cerebral. La conversión de DA a NE se cataliza por la enzima dopamina-beta-oxidasa. Las vías catabólicas de la DA y de la NE son complejas, ya que es probable que existan en varios compartimientos metabólicos. La mayor parte de las catecolaminas se



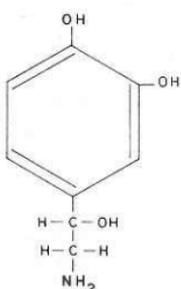
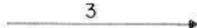
TIROSINA



DOPA



DOPAMINA



NOREPINEFRINA

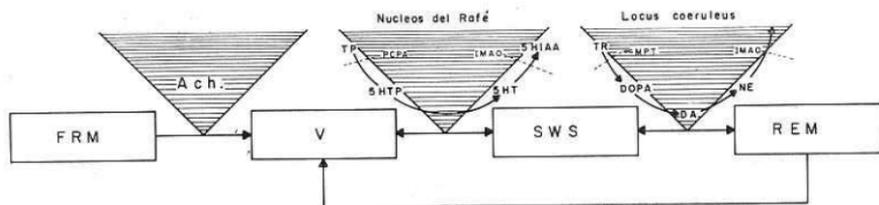
2 Biosíntesis de las catecolaminas. Las catecolaminas cerebrales, dopamina y norepinefrina, se sintetizan a partir de la tirosina circulante que dentro de la neurona sufre una meta-hidroxilación para transformarse en dopa. La hidroxilasa de la tirosina (1) se considera que es la etapa limitante en la síntesis de norepinefrina. La dopa es decarboxilada por una decarboxilasa inespecífica (2) a dopamina; tanto la tirosina como la dopa son aminoácidos que atraviesan la barrera hematoencefálica. La dopamina debe de ser sintetizada *in situ*; la dopamina beta oxidasa cataliza el paso de dopamina a norepinefrina.

encuentra concentrada en las vesículas sinápticas. Estas catecolaminas unidas se cree están en equilibrio con una poza de NE libre, probablemente en el citoplasma o en la membrana terminal; el paso del estímulo nervioso hace que esta NE libre sea vertida al espacio sináptico, donde una pequeña fracción de estas moléculas

interacciona con los receptores en la membrana postsináptica.¹⁷

La acción fisiológica de la NE en el espacio sináptico es limitada por dos procesos. El proceso más importante lo constituye la recaptación de la NE a la membrana presináptica. El resto de la NE presente es inactivado enzimáticamente por la catecol-O-metil-transferasa.

La participación de las catecolaminas en la regulación del sueño fue inicialmente sugerida por la observación de que la administración de inhibidores de la MAO suprimía la fase de sueño paradójico.^{7, 15} Después de la administración de nialamida, la concentración de monoaminoxidasa en el *locus coeruleus* (formado casi exclusivamente por células nor-



adrenérgicas) desaparecía conjuntamente con los cambios en el sueño. Además, la destrucción bilateral de este núcleo se acompaña de desaparición de sueño paradójico y finalmente, la inhibición farmacológica de la síntesis de catecolaminas mediante la alfa-metilparatirosina o la administración de sustancias que forman falsos transmisores como la alfa-metilmetatirosina o la alfa-metilhidroxifenilalanina también suprimen el sueño paradójico.¹⁵

En la figura 3 se ilustra cómo están interrelacionados los datos antes expuestos. El cerebro de los mamíferos sufre cambios que varían entre la vigilia, la cual depende de la formación reticular ascendente, el sueño de ondas lentas, dependiente de la actividad de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y al sueño paradójico, que depende a su vez de la actividad noradrenérgica del núcleo *coeruleus*. En condiciones normales, las tres primeras etapas (vigilia, sueño de ondas lentas y sueño paradójico) son reversibles, mientras que el paso de sueño paradójico a vigilia no lo es.

Este modelo ha sido especialmente útil para favorecer la investigación. Sin embargo, no explica algunos datos recientes, amén de que constituye un modelo demasiado simple.

Por un lado, la administración de la PCFA a seres humanos, contrariamente a las observaciones hechas en animales de experimentación, produce disminución de

3 Diagrama de flujo que representa los principales mecanismos que intervienen en la producción de sueño. En el gato, de acuerdo con Jouvet los mecanismos acetolinérgicos de la formación reticular mesencefálica (*FRM*) mantienen el estado de vigilia (*V*). El paso de vigilia al de ondas lentas (*SWS*) está regulado por la actividad de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. La actividad de estas neuronas puede ser modificada por la acción de la paraclorofenilalanina (*PCFA*) que bloquea el paso de triptófano (*TP*) a 5-hidroxitriptófano (*5-HTP*) o por la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (*MAO*), que bloquean el catabolismo de la serotonina. El paso de *SWS* a sueño paradójico (*REM* o *MOR*) está proporcionado por la actividad de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*. La alfa-metilparatirosina (*αMPT*) interfiere con este proceso al influir sobre el paso de tirosina (*TR*) a dopa. El paso de *V* a *SWS* y de *SWS* a *REM* es bidireccional pero de *REM* a *V* es unidireccional.

la fase del sueño paradójico; disminución que a su vez puede ser evitada por la administración de 5-hidroxitriptófano.^{19,20} La administración de 5-hidroxitriptófano solo, aumenta la proporción de sueño paradójico y disminuye el tiempo de latencia para la aparición del primer ciclo de *MOR*.

Por otro lado, la administración de L-Dopa, aminoácido precursor de la DA y de la noradrenalina produce disminución de sueño paradójico y la administración de alfa-metilparatirosina aumenta la aparición del sueño de ondas lentas; por lo tanto, a pesar de las diferencias en las situaciones experimentales en el ser humano, los mecanismos serotoninérgicos probablemente están asociados a la producción del sueño paradójico y los

catecolaminérgicos a la fase de ondas lentas.^{19, 20}

Existen otros factores que posiblemente estén implicados en la determinación de los ciclos de sueño y vigilia, cuyo estudio es posible vislumbrar, pero que aun no se han establecido. Por ejemplo: la aparición de los aminoácidos de la dieta influye en la producción rítmica de 5-HT.^{12, 21} Los cambios cíclicos que muestran los aminoácidos libres en el cerebro y que se modifican durante los ciclos de sueño. De particular interés es el decremento en el núcleo caudado y en la corteza frontal de GABA.²¹ Finalmente, otro factor que también muestra variaciones cíclicas es la melatonina, hormona sintetizada por la glándula pineal.²² Cuando se administra esta hormona a seres humanos o a animales de experimentación, se producen cambios conductuales y en el patrón de sueño probablemente relacionados a su capacidad para aumentar los niveles de 5-HT en el mesencéfalo.^{23, 24} Estos datos metabólicos, aunados al hecho de que en el ser humano hay actividad electroencefalográfica semejante al MOR con periodicidad de 90 minutos a lo largo de las 24 horas,²⁵ no sólo hace difícil entender el significado del sueño paradójico, sino que complica el modelo de sueño antes expuesto, aun cuando seguramente propiciará el avance de esta área de investigación.

REFERENCIAS

1. Moruzzi, G., y Magoun, H. W.: *Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1: 455, 1949.
2. Moruzzi, G.: *Active process in the brain stem during sleep.* Harvey Lect. 58:233, 1963.
3. Legendre, R., y Pieron, H.: *Des résultats bisto-physiologiques de l'injection intra-occipito-atlantoidienne des liquides insomniques.* C. R. Soc. Biol. 68:1108, 1910.

4. Schnedorf, J. G., e Ivy, A. C.: *An examination of the hypnotoxin theory of sleep.* Amer. J. Physiol. 125:491, 1939.
5. Fencf, V.; Koski, G., y Pappenheimer, J. R.: *Factors in cerebrospinal fluid from goats that affect sleep and activity in rats.*
6. Drucker-Colin, R. R.; Rojas-Ramírez, J. A.; Vera, J.; Monroy, G., y Hernández-Pedón, R.: *Effect of crossed-perfusion of the mid brain reticular formation upon sleep.* Brain. Res. 23:269, 1970.
7. Jouvet, M.: *Mechanisms of the states of sleep. A neuropharmacological approach.* En: Kety, S. S.; Everts, E. V. y Williams, H. L. (Eds.), *Sleep and states of consciousness.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1967, p. 86.
8. Antón-Tay, F., y Wurtman, R. J.: *Brain monoamines and endocrine function.* En: *Frontiers in neuroendocrinology.* Martine, L., y Ganong, W. F. (Eds.), 1971, p. 45.
9. Harper, H. A.: *Review of physiological chemistry.* Lange Medical Pub. 1961, p. 381.
10. Hazra, J.: *Effect of hemicholinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat.* Eur. J. Pharmacol. 11:395, 1970.
11. Hazra, J.: *Effect of serotonin depletion on HC-3 induced slow wave sleep of cat.* Experimentia, 27:909, 1971.
12. Wurtman, R. J.; Rosa, C. M.; Chou, C., y Larin, F.: *Daily rhythms in the concentration of various amino acids in human plasma.* New Engl. J. Med. 270:171, 1968.
13. Lovenber, W.; Jequier, E., y Sjöerdsma, A.: *Tryptophan hydroxylation in mammalian systems.* En: *Advances in pharmacology.* Garattini, S., y Shore, P. A. (Eds.), Nueva York, Academic Press. 6:21, 1968.
14. Garattini, S., y Valzelli, L.: *Serotonin.* Amsterdam, Elsevier, 1965.
15. Jouvet, M.: *Biogenic amines and the state of sleep.* Science, 163:32, 1969.
16. Weitzman, E. D.; Rapport, M. M.; McGregor, P., y Jacoby, J.: *Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration. Effect of p-chlorophenylalanine.* Science, 160: 1361, 1968.
17. Wurtman, R. J.: *Catecholamines.* Boston, Little, Brown & Co. 1960.
18. Weitzman, E. D.; McGregor, P.; Moore, C., y Jacoby, J.: *Effect of alpha-methyl-para-tyrosine on sleep patterns of the monkey.* Life Sci. 8:751, 1969.
19. Wyatt, R. J.; Zarcone, J.; Engelman, K.; Dement, W. C.; Snyder, F., y Sjöerdsma, A.: *Effect of 5-HT on the sleep of normal human subjects.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 30:505, 1971.
20. Wyatt, R. J.; Chase, T. N.; Kupper, D. J.; Scott, J., y Snyder, F.: *Brain catecholamines and human sleep.* Nature, 233:63, 1971.
21. Lester, B. K.; Chanes, R. E., y Condit, P. A.: *Clinical syndrome and EEG sleep. Associated with aminoacid deprivation.* Amer. J. Psychiat. 126:2, 1969.

22. Wurtman, R. J., y Anton-Tay, F.: *The pineal gland as a neuroendocrine transducer*. Rec. Progr. Horm. Res. 25:493, 1969.
23. Anton-Tay, F.; Chou, Ch., y Wurtman, R. J.: *Science*, 162:277, 1968.
24. Anton-Tay, F.; Díaz, J. L., y Fernández-Guardiola, A.: *On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implication*. Life Sci. 10:841, 1971.
25. Othmer, K.; Hayden, M. P., y Segelbaum, R.: *Encephalic cycles during sleep and wakefulness in humans: a 24-hour patterns*. Science, 164:447, 1969.

V ASPECTOS CLINICOS DEL SUEÑO

DIONISIO NIETO

Los aspectos clínicos del sueño son tan numerosos que resulta difícil establecer una sistematización. Desde antiguo se han utilizado plantas u otros productos para combatir el insomnio originado en las más distintas circunstancias. Se ha afirmado que el uso de sustancias hipnóticas, especialmente barbitúricos, ha ido aumentando paulatinamente en algunos países donde el control de este consumo puede llevarse con cierta exactitud. Por ejemplo, en Inglaterra y Gales, el consumo por año *per capita* aumentó en 1.5 g. de 1953 a 1959. En los Estados Unidos de América se registró una producción de 2.4 g. de barbitúricos *per capita* en 1948, y de 1952 a 1963 se produjo un aumento de ocho veces esa cantidad. En Inglaterra se señala que alrededor de 10 por ciento de todas las prescripciones en 1962 eran de hipnóticos. En Checoslovaquia la prescripción de barbitúricos se duplicó de 1958 a 1965. En Australia las prescripciones de hipnóticos representaban 8.8 por ciento del total en 1962, subiendo a 13.2 por ciento en 1966. No se poseen datos estadísticos fidedignos sobre el consumo de estas sustancias en nuestro país.

En conjunto los hipnóticos se pueden dividir en dos grandes grupos: el primero está constituido por los barbitúricos, que

continúan teniendo un amplio uso en todos los países, y el segundo por los llamados hipnóticos no barbitúricos, entre los cuales están los derivados de cloral, utilizados también hace mucho tiempo, la glutetimida (Doriden®), el metiprilon (Nodular®), el etilclorvinol (Placidil®), metacualona (Qualude®) y nitrazepam (Mogadón®). También algunos derivados fenotiazínicos, como la levomepromacina (Sinogan®), tienen un efecto relativamente específico en la inducción del sueño.

En una revisión bastante completa sobre drogas y sueño, publicada por Oswald en *Pharmacological Reviews* en 1968, se intenta establecer una correlación entre los estudios electroencefalográficos y los efectos de las distintas drogas sobre el sueño. Según este autor resulta claro, por la extensa revisión que realiza, que ninguno de los hipnóticos produce un sueño natural si nos atenemos al electroencefalograma. Por ejemplo, todos disminuyen la proporción de sueño MOR y puesto que hay algunas evidencias de que la falta de este tipo de sueño puede determinar alteraciones en la conducta, el efecto de los hipnóticos debería ser considerado como contraproducente. "Debe suponerse que la distorsión y las anomalías en

el sueño MOR, que persisten por semanas después de la supresión de los hipnóticos, representa simplemente algunos datos que indican las modificaciones de la función cerebral evidenciables por estos registros y que investigaciones ulteriores seguramente llegarán a revelar modificaciones en otras funciones, tanto del sueño como de la vigilia, que pueden ser alteradas por la administración o supresión de los hipnóticos”.

A pesar del gran interés que tienen las extensas investigaciones que se vienen haciendo en sueño, con la ayuda de la electroencefalografía, las aplicaciones de los datos que se van reuniendo hasta el momento actual a la clínica del sueño no son todavía satisfactorias. Hay una serie de contradicciones importantes que probablemente llegarán a encontrar explicación en un futuro próximo. Por ejemplo, en la actualidad se afirma, con argumentos bien fundados en la electrofisiología, que el sueño normal se acompaña siempre de ensueños, los cuales son fácilmente detectados en el registro MOR y se establece que para una armonía perfecta del sueño son tan necesarias las fases MOR como las fases sin MOR. Esto probablemente es inobjetable dada la base objetiva fisiológica en que se fundamenta. Pero si uno se atiene a la simple consideración clínica, es evidente que de todos los individuos que uno puede entrevistar y que disfrutan de un sueño natural satisfactorio, la inmensa mayoría dice que no experimentan ensueños. En cambio, la mayor parte de las gentes que habitualmente consultan por trastornos del sueño, declaran que duermen poco y casi siempre con ensueños. Se ha hecho notar que los individuos de buen sueño que dicen no haber soñado, lo creen así porque no

recuerdan los ensueños. Se trataría simplemente de que se recuerden o no los sueños. Creo que esta es una experiencia clínica general que resulta relativamente contradictoria frente a los descubrimientos realizados en los últimos años con los registros electrofisiológicos, especialmente en lo que se refiere al MOR.

En líneas anteriores citábamos las palabras de Oswald, según las cuales todos los hipnóticos reducen la proporción de sueño MOR. Según los principios actualmente dominantes, esto quiere decir que representan potencialmente algún perjuicio para el funcionamiento cerebral. Pero si se considera, sin embargo, que sustancias como el LSD, que producen tanta distorsión en el funcionamiento cerebral, incrementan la fase MOR del sueño, resulta claro que es necesario tener mucha cautela cuando se trata de hacer generalizaciones en relación con la significación de estos hechos. Por el momento, cabe la mayor prudencia cuando se trate de establecer conclusiones firmes respecto de la acción de los hipnóticos.

De gran interés desde el punto de vista de las correlaciones clínicas de los estudios electroencefalográficos, son las investigaciones que se han hecho en enfermos esquizofrénicos. Feinberg y Evarts² han formulado recientemente tres hipótesis sobre la relación de los sueños con las alucinaciones:

1. El proceso neurofisiológico que acompaña a los sueños cuando el sujeto está dormido, podría ser comparado a los procesos que acompañan a las alucinaciones en estado de vigilia.

2. Los mecanismos involucrados en la percepción alucinatoria visual y en los sueños serían los mismos sobre los que descansa la visión normal.

3. Los sueños y las alucinaciones resultarían de la supresión de un proceso inhibitorio.

Desde hace mucho tiempo se ha señalado que las alucinaciones constituyen uno de los síntomas importantes en cierta forma de esquizofrenia, y por ello se ha prestado especial atención a la fisiología del sueño en enfermos esquizofrénicos, así como en sujetos privados de sueño. Se considera que normalmente los periodos de sueño MOR alternan con los periodos de sueño sin MOR por ciclos de 90 minutos y ocupan de 20 a 25 por ciento del sueño total. Algunas publicaciones iniciales señalaron que la privación de sueño MOR en sujetos normales producía marcada ansiedad, irritabilidad y dificultad en la concentración. Pero experimentos mejor controlados posteriormente no comprobaron que se produjeran cambios psicológicos importantes por esta privación. Por otra parte, no se observaron efectos adversos en una serie de enfermos con depresión o narcolepsia tratados con fenelzina, un inhibidor de la monoaminoxidasa que suprime el MOR, por un espacio tan largo como un año.

Algunos investigadores han formulado la hipótesis de que si los esquizofrénicos tuvieran una cantidad anormalmente alta de sueño MOR, podría haber cierta tendencia a que esta actividad se manifestara de alguna manera durante las horas de vigilia. Sin embargo, prácticamente todos los estudios que se han hecho en pacientes esquizofrénicos crónicos no han demostrado que haya anormalidades en el sueño MOR. Algunos investigadores han señalado que en los esquizofrénicos hay un marcado descenso del sueño de ondas lentas. Sin embargo, este mismo dato ha sido registrado en oligofrénicos, síndrome

cerebral crónico, en ancianos, y en estudiantes bajo *stress*.

Hay dos estudios sobre enfermos esquizofrénicos crónicos en los cuales se han encontrado anormalidades en la cantidad de sueño MOR. Gulevich, Dement y Zarcone³ encontraron un aumento del sueño MOR en 13 esquizofrénicos crónicos sin tratamiento, en comparación con 7 sujetos no psicóticos. Sin embargo, Azumi encontró que la fase MOR estaba disminuida en un grupo de 35 esquizofrénicos crónicos sin medicación, en comparación con 33 normales. Es posible que los pacientes crónicos de este último autor tuvieran sintomatología activa más marcada que los del grupo anterior, dependiendo todo ello de la agudeza o cronicidad del enfermo. Por ejemplo, en esquizofrénicos de poco tiempo de evolución se encontraron valores más bajos de fase MOR que en pacientes de mucho tiempo de evolución. También se encontraron bajos los valores de sueño MOR en 6 esquizofrénicos agudos conectados a un monitor por la noche durante 10 episodios psicóticos que presentaron en el curso de varios meses. Su comportamiento fue también registrado por un monitor durante este periodo, y cada episodio psicótico tenía una fase de ascenso y una fase de desvanecimiento. En la fase de incremento de la enfermedad había una disminución tanto del sueño MOR como del sin MOR; pero la disminución del primero fue proporcionalmente mayor que la del sueño sin MOR. Hubo ausencia del rebote subsecuente de sueño MOR en estos pacientes. Sin embargo, otra serie de autores no han observado modificaciones en el sueño MOR en esquizofrénicos estudiados con la ayuda de un monitor y de telemetría.

Estudios de Zarcone y colaboradores,⁴ así como de Dement⁵ y Azumi,⁶ apoyan observaciones previas de que los pacientes esquizofrénicos crónicos en actividad, no muestran aumento compensatorio del MOR después de periodos experimentales de privación de MOR. En un estudio en el cual los pacientes crónicos sí mostraron aumento de MOR compensatorio, la privación de éste se había efectuado usando anfetaminas, que como es sabido suprimen el sueño MOR pero producen un amplio rebote cuando se interrumpe su uso. En ninguno de estos estudios se acentuó la sintomatología de los enfermos durante la privación de sueño MOR.

Wyatt y colaboradores,⁷ han planteado recientemente la hipótesis de que la esquizofrenia podría estar caracterizada por una disolución de las fronteras normales entre sueño MOR y estado de vigilia. Estos autores comunican que las fluctuaciones en los potenciales de la piel de la palma de las manos en 7 de 8 esquizofrénicos no medicados, fueron más frecuentes durante el sueño MOR que en otros estados de sueño y de la misma frecuencia que durante el estado de vigilia. En contraste con esto, controles normales presentaron un marcado descenso en las fluctuaciones del potencial de las palmas de las manos durante el sueño MOR. Puesto que se ha demostrado en gatos que el potencial de la piel es activamente inhibido durante el sueño MOR, las frecuentes fluctuaciones observadas en esquizofrénicos agudos podrían significar una falla en los procesos normales de inhibición.

Algunos estudios farmacológicos en el hombre y en los animales han permitido sugerir un modelo que puede en última instancia ser más útil para explicar las

posibles anomalías del sueño MOR en la esquizofrenia. Esto se inició con las recientes investigaciones sobre la paraclorofenilalanina (PCPA), un inhibidor de la hidroxilasa del triptófano (una enzima que limita la concentración en la síntesis de la serotonina). Dement y colaboradores⁸ administraron PCPA a gatos y observaron ondas agudas monofásicas, que normalmente sólo ocurren en el sueño MOR, que abarcaban tanto el sueño sin MOR como los estados de vigilia. A causa de que se presentaban en forma de puntas localizadas en protuberancia, cuerpos geniculados y regiones occipitales, las llamaron espigas PGO. La administración diaria de PCPA, además de producir estas agujas, se asociaba con una marcada disminución tanto del sueño MOR como del sin MOR y con anomalías durante la vigilia como rabia, hipersexualidad, hiperfagia y comportamiento similar al alucinatorio.

Tratando de explicar esta respuesta a la PCPA, estos autores propusieron que las espigas PGO actuaban como estímulos internos que eran muy perturbadores para permitir el sueño a los gatos. También señalaron que tales espigas PGO podían determinar la conducta alucinatoria en los gatos. La disminución de sueño MOR y sin MOR asociada a la administración de PCPA es un fenómeno relativamente transitorio que vuelve a lo normal después de aproximadamente una semana. Pero las anomalías en la conducta inducidas por la PCPA y las espigas PGO continuaban. Después de la administración de 5-hidroxitriptófano (que suprime el bloqueo enzimático de la PCPA), o bien de clorpromazina, todas las modificaciones producidas por la PCPA se normalizaron.

Hay también datos sobre los efectos de esta sustancia en el hombre; Wyatt y colaboradores⁹ informaron sobre los resultados de administración en 11 pacientes. En ellos no se produjo el descenso en el sueño sin MOR visto en los gatos, disminuyendo en cambio el sueño MOR por un periodo de 2 a 3 semanas. Cuando se suprimió el medicamento transcurrieron todavía tres semanas para que el sueño MOR volviera a su nivel normal. Igualmente el aumento compensatorio en el sueño MOR no ocurrió en el periodo que siguió a la privación de éste por la sustancia. Por tal razón se concluyó que la PCPA bloquea irreversiblemente la hidroxilasa del triptófano en el cerebro humano, produciendo una disminución en la síntesis de serotonina, la cual se cree juega un papel fundamental en la producción de MOR. En apoyo de esta interpretación está el hecho de que cuando el bloqueo enzimático se compensa con la administración bucal de 5-hidroxitriptófano, el sueño MOR volvió a su nivel normal. Los efectos psicológicos de la administración de PCPA en el hombre son poco claros. En un primer estudio, en que se administró a voluntarios PCPA en dosis hasta de 3 g. en 24 horas, no se observaron modificaciones psicológicas. Administrada la sustancia a pacientes con tumor carcinoide se produjeron síntomas como depresión, confusión, alucinaciones y ansiedad en cuatro de cinco sujetos. Posteriormente, en un estudio doble ciego más detenido en siete pacientes con tumor carcinoide, las alteraciones en su conducta se pudieron relacionar estrictamente con el periodo de más alta dosificación de PCPA. Los cambios en la conducta notados en ese estudio consisten en depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación, retrai-

miento y falta de interés. El hecho de que la máxima dosificación de PCPA fue generalmente menor que en el estudio previo con pacientes de carcinoide, y de que la droga no se administró a pacientes emocionalmente lábiles, puede explicar la ausencia de alucinaciones e ideas delirantes. Pero es posible que cantidades mayores de PCPA puedan producir efectos similares a los que se observaron en los gatos cuando éstos fueron tratados con cantidades de 50 mg. por kilogramo de peso al día.

Si en la esquizofrenia hubiera alguna deficiencia en el metabolismo de la serotonina como se ha supuesto por los estudios de sueño, de esto no se desprende necesariamente que estos enfermos tengan que tener concentraciones bajas de serotonina en el cerebro. Una hipótesis para explicar el mecanismo de acción del LSD, postula que este alucinógeno bloquea los receptores de la serotonina, determinando así un aumento en la concentración de ésta en el cerebro y disminuyendo la concentración del ácido 5-hidroxi-indol-acético, que es el metabolito de la serotonina. Smythies y colaboradores han especulado acerca del bloqueo de los receptores serotoninicos por las drogas alucinógenas. Así, dependiendo de la causa, una deficiencia funcional en el metabolismo de la serotonina podría estar relacionada tanto con un aumento absoluto como con un descenso en las concentraciones cerebrales de serotonina o de sus metabolitos. No hay que olvidar que en este punto siempre ha habido muchas incertidumbres y el propio Woolley, quien postuló inicialmente un déficit serotoninico en la esquizofrenia (1954), después admitió que podría tratarse más bien de un exceso de esta sustancia.

En definitiva, los estudios referentes a las alteraciones de los registros de sueño en esquizofrénicos no han proporcionado hasta ahora anomalías típicas que permitan hablar de la existencia de un patrón determinado. Igualmente la correlación con las alteraciones metabólicas de la serotonina no está por el momento bien definida.

Desde el punto de vista del tratamiento del insomnio, en la práctica médica diaria hay que señalar que se trata de un problema que ofrece multitud de perspectivas y que es difícil tratarlo en poco espacio. En primer lugar debe tenerse en cuenta que el insomnio puede representar un síntoma de muchas afecciones generales y que al examinar cada caso es necesario averiguar de qué enfermedad constituye un síntoma. El insomnio puede ser manifestación de las más distintas alteraciones somáticas o psíquicas, de tal modo que resulta imposible una revisión. Si dentro de las posibilidades se eliminan, hasta el punto en que es posible, todos los padecimientos que pueden determinar, entonces se podría hablar de un insomnio esencial.

Es importante puntualizar a qué se llama insomnio habitualmente en la clínica. No es infrecuente que el médico sea consultado por un paciente que dice sufrir insomnio y al puntualizar los detalles del caso se establece que el sujeto dice padecer este trastorno porque sólo duerme cinco o seis horas, en lugar de ocho horas que es lo que se considera popularmente como el periodo de sueño fisiológico. Naturalmente que en estos casos se trata solamente de preocupaciones injustificadas, ya que la duración exacta del periodo de sueño fisiológico es variable de persona a persona. Si un individuo sólo duerme

cuatro o seis horas y no presenta ninguna otra anormalidad somática o psíquica, no hay por qué prolongar artificialmente su periodo de sueño. Lo único que hay que hacer es quitarle la preocupación con argumentaciones bien fundadas. Es un hecho bien conocido que hay personas de poco dormir y otras de mucho dormir. Entre las primeras se encuentran individuos que con periodos de sueño relativamente cortos, gozan de una perfecta salud física y mental y por consiguiente no es aconsejable que se modifique su ritmo de vigilia y sueño. Esta aclaración es importante porque no pocos individuos por su propia cuenta o con prescripción médica, recurren al empleo de hipnóticos indebidamente porque duermen menos de ocho horas diarias. No es infrecuente ver un individuo habituado a hipnóticos que comenzó a emplearlos por esta simple argumentación.

Si por razones más o menos justificadas se considera necesaria la administración de hipnóticos, el problema de determinar cuáles son los aconsejables está lleno de incertidumbres. Como se sabe, los farmacólogos clasifican, en general, los hipnóticos en dos grandes grupos: los barbitúricos y los no barbitúricos. Los primeros han sido, y siguen siendo, muy empleados en la práctica general desde principios de siglo, en que Fischer y von Mering sintetizaron e introdujeron el barbital o veronal en 1903. La difusión de estos preparados ha sido extraordinaria por muchos años y, como señalamos al principio, su consumo ha ido en aumento. Se han señalado repetidamente los peligros que tiene su empleo prolongado. Ya desde 1914 se señaló que los enfermos habituados al barbital podían presentar delirio cuando se suprimía la medicación,

así como convulsiones. Se ha demostrado también que su ingestión prolongada, y a dosis relativamente altas, desarrolla dependencia física. Por otra parte es muy común que este tipo de dependencia lleve al uso de anfetaminas, cuyos riesgos son ampliamente conocidos desde hace mucho tiempo.

Con los hipnóticos no barbitúricos se corren aproximadamente los mismos riesgos, pues la mayor parte de ellos pueden determinar también habituación y no están exentos de otra serie de inconvenientes. De todos ellos se ha afirmado, al comienzo de su empleo, que ofrecían menos peligro que los barbitúricos y, sin embargo, con el tiempo también se han comprobado efectos indeseables.

En la actualidad se manejan una serie de medicamentos que parecen tener menos riesgos. Algunos de ellos pertenecen al grupo de los neurolépticos, que se usan habitualmente en la clínica psiquiátrica para el tratamiento de las psicosis. El primero de ellos es la clorpromazina que en dosis de 10 a 50 mg. puede actuar como favorecedor del sueño sin inconvenientes de habituación ni otros efectos secundarios. Otro derivado fenotiazínico, la levomepromacina, en dosis de 2 a 25 mg. puede también ser de gran utilidad para el tratamiento del insomnio. Algunos ansiolíticos del grupo de las benzodiazepinas, como el diazepam y especialmente el nitraxepam, se vienen usando extensamente en los últimos tiempos con ciertas venta-

jas, al parecer, respecto de los otros hipnóticos. Sin embargo, para formar un juicio definitivo se necesita que pase más tiempo con el fin de registrar los efectos indeseables que puedan observarse.

REFERENCIAS

- Oswald, I.: *Drugs and sleep*. Pharm. Rev. 20: 273, 1968.
- Feinberg, I., y Everts, E. V.: *Some implications of sleep research for psychiatry*. En: Zubin, E., y Shagass, C. (Eds.), *Neurobiological aspects of psychopathology*. Nueva York, Grune & Stratton, 1969, p. 334.
- Gulevich, G. D.; Dement, W. C., y Zarcone, V. P.: *All night sleep recordings of chronic schizophrenics in remission*. Compr. Psychiatry, 8:141, 1967.
- Zarcone, V., y Dement, W.: *Sleep disturbances in schizophrenia, a symposium*. En: Kales, A. (Ed.), *Sleep: physiology and pathology*. Filadelfia, J. B. Lippincott Company, 1969, p. 192.
- Dement, W. C.: *Psychophysiology of sleep and dreams*. En: Arieti, S. (Ed.), *Handbook of psychiatry*. Nueva York, Basic Books, Inc., 1966, Vol. 3, p. 290.
- Azumi, K.: *A polygraphic study of sleep in schizophrenics*. Seishin Shinkeigaku Zasshi 68: 1222, 1966.
- Wyatt, R. J.: *Serotonin and sleep*. En: Sjoerdsma, A. (Ed.), *Serotonin now: clinical implications of inhibiting its synthesis with parachlorophenylalanine*. (Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health). Ann. Intern. Med. 73:607, 1970.
- Dement, W.; Zarcone, V.; Ferguson, J.; Cohen, H.; Pivik, T., y Barchas, J.: *Some parallel findings in schizophrenic patients and serotonin depleted cats*. En: Sankar, D. V. (Ed.) *Schizophrenia: current concepts and research*. Nueva York, PJD Publications Ltd., 1969, p. 775.
- Wyatt, R. J.; Engelman, K.; Kupfer, D. J.; Scott, J.; Sjoerdsma, A., y Snyder, F.: *Effects of parachlorophenylalanine on sleep in man*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 27:529, 1969.

VI CONCLUSIONES

AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA *

Los datos anatómicos, fisiológicos, neuroquímicos, farmacológicos y clínicos que se acaban de revisar, tienden al establecimiento de una teoría dual del sueño, separando al estado MOR como un proceso diferente del resto. Los estudios filogenéticos parecen apoyar también este concepto, al mostrar una disociación de ambos estados del sueño en el curso de la evolución. Se ve así que en los reptiles no se presenta en absoluto la fase MOR. En las aves esta fase es muy corta y algo diferente. En todos los mamíferos estudiados coexisten ambos periodos y se puede encontrar una relación entre el ritmo metabólico general del animal y la duración del ciclo MOR.

Los estudios ontogénicos fortalecen esta hipótesis de la dualidad del sueño. En los mamíferos de pocos días sólo se presenta el sueño MOR y el sueño de ondas lentas es mínimo. El ciclo sueño-vigilia y la duración y distribución de la tasa MOR aparecen como procesos de aprendizaje, ligados a las costumbres y al nicho ecológico de la especie, influidos sin duda por todos los fenómenos geológicos relacionados con la rotación de la tierra.

Es curioso, como señala Shapiro,¹ que el ciclo MOR en los mamíferos superiores tenga la misma duración (en el hombre es casi idéntica) que el tiempo de una revolución de un satélite terrestre artificial girando a baja altura. Del mismo modo que se ha mostrado importante en

la estimación del tiempo de las aves emigrantes durante sus largos vuelos, el geomagnetismo podría desempeñar aquí un papel crucial en la evolución y fijación de los ritmos MOR.

El sueño y sus alteraciones son capaces de modificar la conducta durante la vigilia y en esto estriba su inmensa importancia para la medicina clínica.

En la actualidad existen muy pocos laboratorios o unidades de sueño, donde se puedan llevar a cabo estudios cuidadosos en el hombre. De los trabajos aquí presentados se deduce que estos estudios son difíciles, pues implican complicados registros poligráficos durante muchas horas, siendo necesarios posteriormente analizar variables múltiples. Por otra parte, estas investigaciones deben ser repetidas a ir precedidas de una fase de habituación. El sueño, sobre todo en cuanto a su inicio, tiene un gran componente de reflejo condicionado y se ve sumamente afectado por los cambios ambientales.

Todo esto hace que el procedimiento sea costoso y tedioso, con un valor limitado en la clínica. Sin embargo, la riqueza de datos que proporciona y su valor diagnóstico en afecciones del sistema nervioso, principalmente en las epilepsias y probablemente en algunas enfermedades mentales, hacen prever en un futuro próximo un incremento importante de este tipo de análisis exhaustivo del dormir.

REFERENCIA

1. Shapiro, A.: *Comments on the 90-minute sleep-dream cycle*. En: *Sleep and dreaming*. Hartmann, E. (Ed.), Boston, Little, Brown and Co. 1970, p. 21.

* Académico numerario. Unidad de Investigaciones Cerebrales, Instituto Nacional de Neurología. Secretaría de Salubridad y Asistencia.