

Sueño y vigilia. Conceptos actuales

I. INTRODUCCION

MARCOS VELASCO*

El sueño y la vigilia constituyen dos etapas de un proceso cíclico, rítmico y periódico, que ocurre en relación con el día y la noche, en periodos de 24 horas (circadiano). Esta ritmicidad sugiere la existencia de un reloj cerebral que funciona con alta precisión, y que es susceptible de ser modificado por cambios ambientales y del medio interno. La función de este reloj cerebral en el hombre se documenta al constatar que el sueño y la vigilia muestran una cronometría independiente de los cambios ambientales, como sucede en el caso de los astronautas o en las expediciones submarinas y de las cavernas, donde los puntos de referencia diurnos y nocturnos se encuentran perdidos.

Nuestro conocimiento sobre el sueño y la vigilia ha sido tradicional; sin embargo, su estudio científico se inicia a fines de la primera Guerra Mundial, cuando Europa y otras partes del mundo confrontan una epidemia de encefalitis letárgica (conocida en México como "fiebre española"). Es-

te padecimiento, muchas veces letal, cursa en su forma aguda con fiebre intensa, ataque al estado general y alteraciones graves en las etapas de sueño y vigilia. Esto es, algunos pacientes presentan hipervigilancia y excitación (hiposomnia), mientras que otros presentan somnolencia y letargo (hipersomnia).

Estudiando los cerebros de estos pacientes, Mauthner y Von Economo¹ demostraron lesiones en el hipotálamo anterior y en la región preóptica en los pacientes con hiposomnia, y lesiones en el hipotálamo posterior y en la formación reticular mesencefálica en los pacientes con hipersomnia. Concluyeron que en condiciones normales existe un sistema "trofotrófico" en el hipotálamo anterior, responsable de la inactividad y el sueño; y otro sistema, "ergotrófico", en el hipotálamo posterior, responsable de la actividad y la vigilia.

La presencia de estos sistemas de sueño y vigilia ha sido ratificada en animales de experimentación por medio de lesión, estimulación y registro.^{2,4} Estas investigaciones preliminares han sido profundizadas y extendidas, no solamente en lo que concierne a la fisiología, sino también a la farmacología y la bioquímica.

Deseo expresar aquí nuestro reconocimiento a Raúl Hernández-Peón,⁵ cuyos trabajos pioneros sobre la regulación colinérgica del sueño y de la vi-

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 22 de abril de 1987.

*Académico numerario. Laboratorio de Neurofisiología. Subjefatura de Investigación. Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación. Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

gilia generaron en otros investigadores un enlace armónico entre la fisiología y la bioquímica de estas etapas periódicas en el hombre y los animales.

Referencias

1. VON ECONOMO C: *Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung*. Berlin, Urban und Schwarzenburg, 1929. p. 251.
2. HESS W R: *The diencephalic sleep centre*. En: Adrian E D y col (eds). *Brain mechanisms and consciousness*. Springfield, Charles C Thomas, 1954. p. 117.
3. MORUZZI G; MAGOUN H W: *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1949; 1:455.
4. LINDSLEY D B; BOWDEN J W; MAGOUN H W: *Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1949; 1:455.
5. HERNANDEZ-PEON R; CHAVEZ-IBARRA G: *Sleep induced by electrical and chemical stimulation of the forebrain*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1963; Supl. 24:188.

II. RITMOS CIRCADIANOS Y ULTRADIANOS

HUGO ARECHIGA*

Ha quedado ya establecido en las últimas décadas, que no hay función biológica que permanezca estable. La constancia del medio interno, concepto central de la fisiología según Claude Bernard,¹ debe ser acotada como una tendencia y definida para cada función, como una gama de valores, que suelen variar en forma rítmica.

Los periodos de los distintos ritmos biológicos en un individuo dado varían en una escala muy amplia, que va desde poco más de un milisegundo en el caso de la frecuencia de descarga de ciertas neuronas, hasta cerca de un año para algunos ritmos reproductivos.

Suele dividirse a los diversos ritmos biológicos, según su frecuencia, en tres grupos; los ultradianos, o de frecuencia rápida, con periodos desde milise-

gundos hasta unas pocas horas; los circadianos o circádicos, que como su denominación indica, se desarrollan alrededor de las 24 horas; y los infradianos, con periodos más prolongados que el ciclo diurno.²

El que se haya escogido al ciclo de 24 horas como eje para esta clasificación no es fortuito. Algunas funciones biológicas pueden mostrar ritmos ultradianos, en otras es más notorio el componente infradiano, pero todas presentan ritmos circadianos. Viene desde antiguo la noción de que el ciclo de 24 horas es la unidad fundamental de cómputo del tiempo para los seres vivos. En tanto que la mayor parte de los ritmos ultradianos son lábiles, los circadianos y los infradianos resultan sumamente estables. Baste recordar, como ejemplos, que podemos alterar a voluntad nuestro ritmo respiratorio o bloquear el ritmo alfa electroencefalográfico, y que la frecuencia de los latidos del corazón varía ampliamente con el ejercicio corporal o el estado de ánimo. No sucede tal con los ritmos circádicos; su frecuencia es estable, aun ante variaciones amplias de la temperatura; son independientes de la voluntad y se hallan mantenidos por poderosos mecanismos homeostáticos. Trátase pues, de un verdadero sistema de cronometría.³

La ritmicidad circádica afecta las más variadas funciones corporales.⁴ Sin embargo, los valores máximos detectables para cada una de ellas, se alcanzan a diferentes horas. Estos datos han sugerido que en el organismo existe de una verdadera trama temporal, que enlaza el devenir de una función como el de otras; bien puede suponerse que la alteración en el curso temporal de alguna de ellas causa una disritmia generalizada. De hecho, se conocen situaciones en las que se producen disociaciones de ritmos. Tal es el caso del fenómeno conocido como "desincronización interna". En voluntarios colocados en cámaras de aislamiento, en condiciones ambientales constantes, se ha observado que, en tanto que los ciclos de sueño y vigilia persisten como periodicidad de más de treinta horas, el ritmo de temperatura corporal se mantiene con frecuencia circádica.⁵ Esto sugiere que, al suprimirse la sincronización que proveen los ciclos ambientales de luz y de oscuridad, la sincronía interior se debilita hasta perderse. Se manifiestan entonces distintas frecuencias, producido quizá, como luego se tratará, de diversos marcapasos circádicos que rigen de manera selectiva a las distintas funciones del organismo.

Es poco aún lo que se saben sobre las implicaciones médicas de la ritmicidad circádica. Apenas empiezan a describirse estados patológicos en los que el trastorno primario afecta al sistema de biocronometría.⁶ Es quizá la propia eficiencia en los mecanismos homeostáticos que mantienen la constancia de las interrelaciones temporales en el organismo a lo largo del ciclo de 24 horas, lo que hace

*Académico numerario. Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.

que sean poco comunes las consecuencias de trastornos primarios de la temporalidad circádica. No al menos en la medida en que los trastornos de ritmos ultradianos, como el respiratorio o el ciclo cardíaco, dan lugar a entidades clínicas bien definidas. Se han documentado, sin embargo, trastornos imputables a modificaciones de las relaciones temporales entre fenómenos fisiológicos. Tal ocurre por ejemplo, a consecuencia de desplazamientos transmeridianos.^{7,8} Los cambios de horario de trabajo son causa común de disritmias circádicas.⁹ En psiquiatría se viene estudiando la relación entre los ciclos estacionales de iluminación ambiental y el desarrollo de estados depresivos.¹⁰ Hasta ahora, como es bien sabido, las aplicaciones más importantes de la cronobiología al campo médico se hallan en el mejor aprovechamiento de los recursos terapéuticos, según la fase de los ritmos fisiológicos en que se les utiliza.

Características de los ritmos biológicos

Ya se ha destacado en comunicaciones anteriores la notable generalidad las propiedades de los ritmos circádicos.¹¹ En cualquier organismo en que se estudien, e independientemente de la función que se analice, los ritmos circádicos manifiestan propiedades comunes, como son: 1) persistencia, en condiciones ambientales constantes, con un cierto régimen de amortiguación propio de cada ritmo; 2) sincronizabilidad por estímulos externos e incluso por influencias interoceptivas, de acuerdo con una relación cuantitativamente definible, con la base del ritmo en la que incide el estímulo sincronizante; 3) dependencia de la frecuencia de la oscilación circádica con respecto a la intensidad de la luz ambiental; 4) independencia de la frecuencia de oscilación circádica con respecto a la temperatura; 5) transmisión hereditaria de la frecuencia de oscilación circádica. Todo ello apunta a una gran antigüedad filogenética y a la preservación evolutiva de los mecanismos fisiológicos de integración temporal.

No es de extrañar entonces el interés que se ha suscitado durante las últimas décadas, en analizar las características propias de los ritmos biológicos. Se han encontrado así grandes diferencias en los distintos dominios de frecuencias, con gran heterogeneidad e inconexión en los ritmos ultradianos, en contraste con la precisa integración de los ritmos circadianos. En otras palabras, las modificaciones en cualquier ritmo ultradiano no suelen afectar las características de ritmos análogos. En el dominio de las frecuencias altas, los diversos ritmos se comportan de manera muy independiente entre sí. Por el contrario, los estímulos que alteran a un ritmo circadiano, comúnmente afectan a otros de manera sincrónica. Algo similar parece ocurrir con los ritmos infradianos, si bien se cuenta con menos datos

en este sector. Por estas razones, en la trama temporal del organismo suele incluirse a los ritmos circadianos e infradianos y las relaciones entre ellos, pero no a los ultradianos.

Resulta entonces que sólo para los ritmos circadianos e infradianos se plantea la posibilidad de que estén regulados por un reloj biológico común. Así por ejemplo, en el ciclo estral el período resulta ser múltiplo del circádico, ya que al modificarse la duración de éste, cambia proporcionalmente la de aquel.¹² Algo similar se ha postulado para la relación entre los ritmos diurnos y los estacionales, ya que estos parecen estar gobernados por la duración del fotoperíodo. Así, se pueden inducir "primaveras artificiales", aumentando durante unos días la proporción del tiempo de iluminación en el ciclo de 24 horas.¹³ Aún no se ha logrado establecer una relación similar entre los ritmos ultradianos y los circadianos, lo cual no es de extrañar, ya que como se verá más adelante, parecen provenir de orígenes diferentes. Sin embargo, no es raro que, sobre todo al colocar individuos en condiciones ambientales constantes, se llegue a dar una "partición" de ritmos. Es decir, el ritmo circádico parece descomponerse en ciclos de período más corto. Aún está por definirse el origen y el significado funcional de este fenómeno.¹⁴

Estas observaciones sugieren que los ritmos circadianos o infradianos puedan ser consecuencia de una síntesis a partir de ciclos más breves y que hubiera entonces un ritmo fundamental, que mediante un proceso de "conversión de frecuencias", pudiera dar lugar a toda la gama de ritmos, desde los de período de pocas horas, hasta los de tipo circanual.¹⁵

La búsqueda de relojes biológicos

Se han realizado avances considerables en la exploración de la posible existencia de estructuras especializadas en la generación de señales de tiempo de naturaleza circádica, es decir, los llamados "relojes biológicos". Dadas las características de estos ritmos, es posible hacer algunas inferencias sobre las propiedades de los sistemas fisiológicos que los originan. Así, la persistencia en condiciones ambientales constantes, sugiere la existencia en cada organismo, de por lo menos una estructura especializada en generar de manera espontánea una señal de tiempo con periodicidad circádica. Esto es lo que se ha venido a conocer como "reloj biológico". Dicha estructura, por otra parte, debe poder comunicar la señal de tiempo que genera a otros órganos, cuyas funciones serán moduladas por esa señal a lo largo del nictámero. Además, el hecho de que los ritmos sean sincronizables por influencias sensoriales, indica que debe haber vías aferentes que lleguen al "reloj biológico".

Con esto se conforma el esquema básico de organización funcional de la ritmicidad circádica, según el cual, mediante un conjunto de receptores sensoriales y de vías aferentes, se comunican las influencias ambientales a un sistema de marcapasos circádicos. Estos, a su vez, generan las señales de tiempo que por distintas vías eferentes, se comunican a los efectores en los que se detectan los diversos ritmos.¹⁵ En consecuencia, se ha venido realizando durante las últimas dos décadas una amplia búsqueda de estructuras relacionadas con la integración temporal.

Se han identificado conjuntos neuronales que funcionan como marcapasos circádicos. Tal es el caso del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, en mamíferos; la glándula pineal en aves; el lóbulo óptico en insectos; el pedúnculo ocular y el ganglio supraesofágico en crustáceos y el ojo de algunos moluscos.^{16,17} En estas estructuras se han confirmado una o más de las siguientes propiedades: a) su ablación o destrucción debe interrumpir uno o varios ritmos circádicos; b) la lesión de sus vías de salida debe producir efectos similares a los de la ablación o destrucción; c) la lesión de las vías de entrada debe producir un estado análogo a la privación de información ambiental, es decir ritmos con periodo diferente a las 24 horas; d) la estructura en cuestión, colocada en aislamiento o transplantada a otro organismo, debe mantener y comunicar su ritmo.¹⁵ Existen datos convincentes, empero, de que no todos los ritmos circádicos están bajo el control de un solo acúmulo de neuronas, y muy probablemente se identifiquen diversos "relojes biológicos" en cada organismo. El fenómeno de la desincronización interna, antes mencionado, sugiere la existencia de varios marcapasos circádicos en un organismo dado. Por otra parte, no hay ninguna estructura cuya ablación suprima todos los ritmos circádicos. Además, en algunas especies biológicas se ha encontrado que la glándula pineal, la corteza suprarrenal u otros órganos se comportan como marcapasos circádicos, pero normalmente bajo el control del sistema nervioso central.¹⁸

De este tipo de observaciones se ha llegado a suponer que la fábrica temporal del organismo comprende la existencia de una familia de órganos que funcionan como marcapasos primarios, es decir, que están especializados en la producción de señales circádicas y conectados a vías sensoriales que informan de las variaciones ambientales; y que además, envían su información a efectores diversos, cuya actividad varía en sincronía con la señal recibida. Sin embargo, algunos de estos efectores pueden a su vez ser capaces de generar ritmos circádicos, funcionando así como osciladores secundarios.

La identificación de los receptores y vías aferentes a los marcapasos circádicos, las vías y mecanismos de proyección eferente de éstos, está constitu-

yendo un nuevo capítulo de la neurofisiología.²⁰ Se han identificado ya varias sustancias como posibles neurotransmisores en estas vías y no se antoja remoto un posible control farmacológico de la ritmicidad circádica. Se han demostrado, por ejemplo, cambios en el ángulo de fase de ritmos circádicos por aplicación de melatonina^{21,22} o de péptidos,²³ y aun de neurotransmisores convencionales; hay también datos sugerentes de que la acetilcolina^{24,25} y el ácido gamma-amino-butírico participan en la integración neurohumoral de la ritmicidad circádica. Uno de los transmisores estudiados, la serotonina, parece actuar por activación de una adenil ciclasa.²⁶

Mecanismos de generación de los ritmos biológicos

Otro aspecto del estudio de los ritmos biológicos, en el que se han logrado avances interesantes en años recientes, es el análisis de los mecanismos celulares y moleculares determinantes de la ritmicidad. De nuevo, en el caso de los ritmos ultradianos, los cortos periodos que los caracterizan pueden explicarse por mecanismos de interacción simple, como puede ser la apertura y cierre de canales iónicos que, adecuadamente concatenados, pueden originar ciclos de actividad eléctrica en células excitables, como es el caso de una neurona con actividad automática, o de una célula cardíaca. La entrada de un ión (p. ej. sodio) despolarizaría la membrana, y este cambio de potencial abriría un canal de potasio, a la vez que inactivaría el de sodio, con lo cual se repolarizaría la membrana; luego se activaría de nuevo el canal de sodio y se iniciaría el siguiente ciclo. Con los recientes avances en el análisis de canales iónicos resulta posible reconstruir prácticamente cualquier patrón de descarga eléctrica rítmica en una célula excitable, mediante la descripción cinética de las corrientes iónicas que la generan.²⁷ Evidentemente, una célula dada puede manifestar ritmos con distintas frecuencias; tal es el caso de un conjunto de motoneuronas que hemos estudiado en el laboratorio y cuya actividad eléctrica consiste en trenes rápidos de actividad espontánea, que se presentan entre lapsos más largos de reposo. Al computarse la actividad hora por hora, puede discernirse también un ritmo circádico.²⁸ Algo similar se ha encontrado a propósito de la respuesta a la luz en una neurona fotosensible en el sexto ganglio abdominal (Fig. 1). Esta coexistencia de ritmos ultradianos e infradianos se ha documentado también en otros invertebrados.²⁷

Otra posibilidad para explicar un ritmo ultradiano o circadiano, es que se genera como resultado de la interacción entre distintas células. De hecho, existen varios modelos para explicar ritmos de diversas frecuencias como propiedades emergentes de

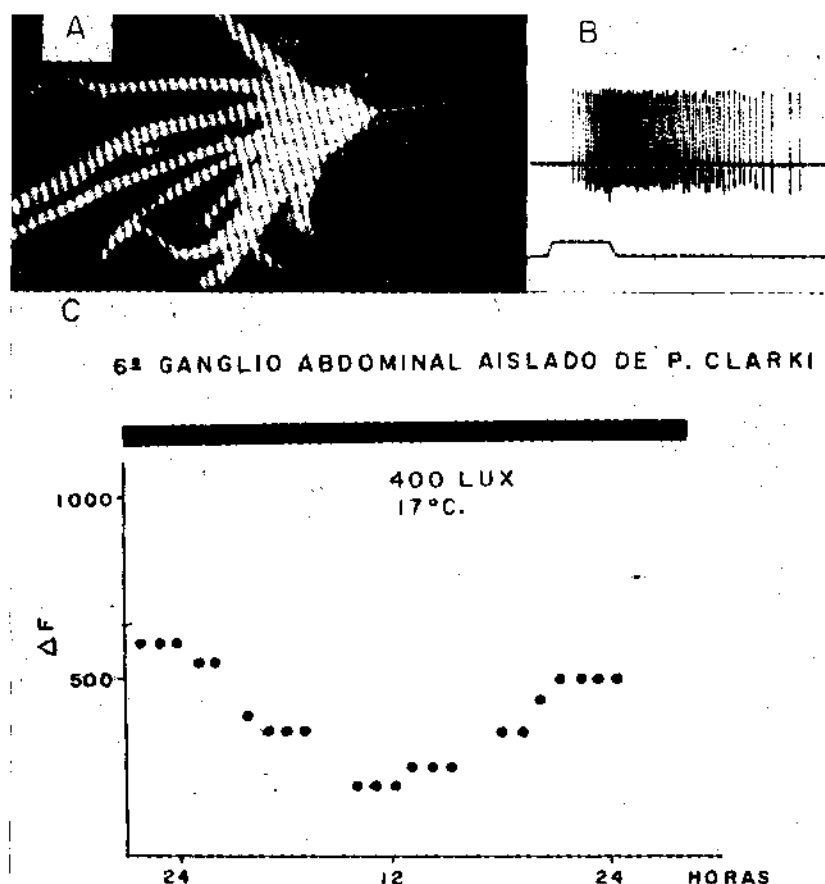


Figura 1. El 6º. ganglio abdominal aislado de *Procambarus* mantiene un ritmo de tipo circádico en la respuesta a la luz, registrada en una neurona fotosensible. A, fotografía del ganglio aislado, con el axón del fotorreceptor separado del resto del tracto correctivo (hacia la derecha). B, respuesta eléctrica del fotorreceptor, a la aplicación de un pulso de luz de 400 lux de intensidad y 1 seg. de duración. C, variación a lo largo del ciclo de 24 horas, en la respuesta del fotorreceptor del 6º. ganglio abdominal aislado, a pulsos de luz de 400 lux de intensidad y duración constante. Ordenada, número de potenciales de acción en las respuestas. Abscisa Tiempo, hora del día. (Datos inéditos de Anaya, V. y Aréchiga, H.).

sistemas multioscillatorios acoplados, en sistemas tan diversos como invertebrados,^{29,30} vertebrados,³¹ y aun seres humanos.³²

Evidentemente, la producción de los ritmos circadianos o infradianos ya no puede explicarse por una interacción física simple entre canales iónicos y potencial de membrana. Ha sido necesario postular en este caso, mecanismos que comprendan la puesta en marcha de ciclos metabólicos, en los que el producto final de la última reacción enzimática, sea el sustrato para la enzima que inicia el ciclo. Se han propuesto varios ejemplos de esta índole.³³ Cada ciclo, según este modelo, podría darse con independencia de otros. Es decir, habría un reloj para el ritmo de cada función.

En contraste, se han propuesto modelos en los que la ritmicidad es consecuencia de la síntesis de una proteína que actúa como señal intracelular de tiempo, gobernando diversos ritmos en una célula dada.³⁴⁻³⁶ De ser correcta esta hipótesis, cabe la posi-

bilidad de identificar en el genoma celular un segmento donde quede cifrada una secuencia de nucleótidos específicamente relacionada con la producción de un ritmo dado. Recientemente se ha identificado en el ADN de dos especies, la mosca *Drosophila melanogaster* y el ratón, un segmento que difiere en animales mutantes que carecen de ritmicidad circádica.³⁷⁻³⁹ La estructura de esta región es muy similar en ambas especies, a pesar de la gran distancia filogenética. Por supuesto, aún falta mucho camino por recorrer antes de concluir que esta región genómica es realmente un reloj molecular. Aún no se ha purificado una proteína sintetizable bajo ese comando, ni se han explorado otras posibles causas de la arritmia circádica en estos mutantes. Sin embargo, el dato es muy sugerente de que así como hay estructuras neuronales especializadas en la generación de señales circádicas, también existan moléculas cuya síntesis esté específicamente bajo un control de índole circádico.

Queda aún mucho por estudiar sobre el origen y el significado funcional de los ritmos biológicos, pero con lo que ya se sabe basta para considerarlos como un capítulo de gran interés en nuestro conocimiento del funcionamiento corporal.

Referencias

- BERNARD C: *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Cours de Physiologie Générale du Muséum d'Histoire Naturelle, Paris, J.B. Baillière et Fils, 1878-1879. Tomo I, p. 121.
- HALBERG F; Lee J.K: *Glossary of selected chronobiologic terms*. En: Scheving LB; Halber F; Pauly JE; (eds.) *Chronobiology*. Tokio, Gaky Schoin, 1974. p. 1.
- PITTENDRIGH CS: *Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems*. En: Schmitt FO, (ed.) *The neurosciences. Third Study program*. Cambridge, MIT Press, 1974, p. 437.
- HALBERG F: *Chronobiology*. *Ann Rev Physiol*, 1969; 32:675.
- WEVER RA: *Characteristics of circadian rhythms in human functions*. *J Neural Transm*, (Supl), 1986; 21:323.
- MOORE-EDDE MC; CZEISLER CA; RICHARDSON GS: *Circadian timekeeping in health and disease*. *N Engl J Med*, 1983; 309:469.
- HOLLEY DC; WINGET CM; DE ROSHIA CM: *Effect of circadian rhythm phase alteration on physiological and psychological variables: Implications to pilot performance*. Moffet Field, NASA, 1981 (NASA Technical Memorandum 81277).
- GRAEBER RC: *Alterations in performance following rapid transmeridian flight*. En: Brown FM, Graeber RC, (eds.) *Rhythmic Aspects of behaviour*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum, 1982. p. 173.
- ASCHOFF J: *Circadian rhythm: interference with and dependence on work-rest schedules*. En: Johnson LC; Tepas DI; Colquhoun WP; Colligan MJ; (eds.) *The Twenty-Four Hour Workday. Proceedings of the symposium on variations in work-sleep schedules*. Cincinnati, US Dept. of Health and Human Services, 1981. 13.
- BORBELY AA; WIRZ-JUSTICE A: *Sleep, sleep deprivation and depression*. 1982; 1: 205.
- ARECHIGA H: *La naturaleza de los ritmos biológicos*. *Ciencia*, 1980; 31: 79.
- STETSON MH; WATSON-WHITMYRE M: *Nucleus suprachiasmaticus: The biological clock in the hamster*. *Science*, 1976; 191: 197.
- YELLON SM; GOLDMAN BD: *Photoperiod control of reproductive development in the male djungarian hamster (Phodopus sungorus)*. *Endocrinology*, 1984; 114: 664.
- CHEUNG PW; McCORMACK CE: *Splitting of the locomotor activity rhythm in rats by exposure to continuous light*. *Am J Physiol*, 1983; 244: R573.
- ARECHIGA H: *Mecanismos de integración de los ritmos biológicos*. *Ciencia*, 1983; 34: 141.
- JACKLET JW: *Neural organization and cellular mechanisms of circadian pacemakers*. *Internat Rev Cytol*, 1984; 89: 251.
- JACKLET JW: *Neurobiology of circadian rhythms generators*. *Trends in Neurosciences*, 1985; p. 69.
- RUSAK B; ZUCKER I: *Neural regulation of circadian rhythms*. *Physiol Rev*, 1979; 59: 449.
- RUSAK B; BOULOS Z: *Pathways for photic entrainment of mammalian circadian rhythms*. *Photochem Photobiol*, 1981; 34: 267.
- UNDERWOOD H; GROOS G: *Vertebrate circadian rhythms: retinal and extraretinal photoreception*. *Experientia*, 1982; 38: 1013.
- CASSONE VM; CHESWORTH MJ; ARMSTRONG SM: *Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei*. *Physiol Behav*, 1989; 36: 1111.
- ARMSTRONG SM; CASSONE VM; CHESWORTH MJ; REDMAN JR; SHORT RV: *Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin*. *J Neural Transm*, 1986; 21: 375.
- ELLIOT ALBERS H; FERRIS CF; LEEMAN SE; GOLDMAN BD: *Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region*. *Science*, 1984; 223: 833.
- EARNST DJ; TURECK FW: *Role for acetylcholine in mediating effects of light on reproduction*. *Science*, 1983; 219: 77.
- FURUKAWA T; MURAKAMI N; TAKAHASHI K; ETOH T: *Effect of implantation of carbachol pellet near the suprachiasmatic nucleus on the freerunning period of rat locomotor activity rhythm*. *Jap J Physiol*, 1987; 37: 321.
- ESKIN A; TAKAHASHI JS: *Adenylate cyclase activation shifts the phase of a circadian pacemaker*. *Science*, 1983; 220:82.
- ADAMS WB BENSON J.A: *The generation and modulation of endogenous rhythmicity in the Aplysia bursting pacemaker neurone R15*. *Prog Biophys ol Biol*, 1985; 46:1.
- ARECHIGA H: *Circadian rhythmicity in the nervous system of crustaceans*. *Fed Proc* 1977; 36:2036.
- FRIESEN WO; BLOCK GD: *What is a biological oscillator?* *Am J Physiol*, 1984; 15:R847.
- EGELHAAF M; BENJAMIN PR: *Coupled neuronal oscillators in the snail, Lymnaea stagnalis: Endogenous cellular properties and network interactions*. *J Exp Biol*, 1983; 102:93.
- TAKAHASHI JS; MENAKER M: *Entrainment of the circadian system of the house sparrow: A population of oscillators in pinealectomized birds*. *J Comp Physiol*, 1982; 146:245.
- FOLKARD S; WEVER RA; WILDGRUBER CM: *Multi-oscillatory control of circadian rhythms in human performance*. *Nature*, 1983; 305:223.
- HIRSCHIE JOHNSON C; ROEBER JF; HASTING JW: *Circadian changes in enzyme concentration account for rhythm of enzyme activity in Gonyaulax*. *Science*, 1984; 223: 1428.
- TAYLOR WR; DUNLAP JC; HASTINGS JW: *Inhibitors of protein synthesis on 80s ribosomes phase shift the Gonyaulax clock*. *J Exp Biol*, 1982; 97: 121.
- TAYLOR W; KRSNOW R; DUNLAP JC; BRODA H; HASTINGS JW: *Critical pulses of anisomycin drive the circadian oscillator in Gonyaulax, towards its singularity*. *J Comp Physiol*, 1982; 148: 11.
- JACKLET JW: *Neuronal circadian rhythm: Phase shifting by a protein synthesis inhibitor*. *Science*, 1977; 198: 69.
- REDDY P; ZEHRING WA; WHEELER DA; PIRROTTA V; HADFIELD C; HALL JC; ROSBASH M: *Molecular analysis of the period locus in Drosophila melanogaster and identification of a transcript involved in biological rhythms*. *Cell*, 1984; 38: 701.
- MERRIAM J: *A drosophila 'clock' protein?* *Nature*, 1986; 320: 108.
- CITRI Y; COLOT HV; JACQUIER AC; YU Q; HALL JC; BALTIMORE D; ROSBASH M: *A family of unusually spliced biologically active transcripts encoded by a Drosophila clock gene*. *Nature*, 1987; 326: 42.

III. FISILOGIA DEL SUEÑO

JOSE MARIA CALVO

La relación entre la actividad bioeléctrica del sistema nervioso central y los estados del sueño y de la vigilia, comenzó a ser posible en los años 1924 a 1929 gracias a los trabajos de Berger, sobre el electroencefalograma (EEG) al hacer posible el registro percutáneo, no invasivo de la actividad electroencefalográfica en el ser humano.¹ El propio Berger describió variaciones de un ritmo a unos 10 ciclos por segundo (lo que hoy conocemos como ritmo alfa), al abrir y cerrar los ojos y en los estados de somnolencia. Más tarde, se llevaron a cabo registros EEG durante el sueño de personas, que hicieron posible la división de este en diferentes fases, de acuerdo con la cantidad de ritmos lentos que presentaba un sujeto durante la noche. En 1953, Aserinski y Kleitman, observando clínicamente el sueño de recién nacidos, describieron que periódicamente los bebés movían los ojos, sin abrirlos.² Al extender sus estudios al adulto, pudieron comprobar el carácter cíclico de estos períodos, que aparecen 4 ó 5 veces durante la noche. Además, hicieron el descubrimiento de que si se despierta a un individuo en esta fase de movimientos rápidos de los ojos, suele reportar que estaba soñando. A partir de estos estudios se sabe que hay dos estadios principales de sueño: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). La identificación del SOL y del MOR en diferentes animales experimentales, ha permitido obtener conocimiento acerca de los mecanismos cerebrales del sueño.

En el gato, Bremer³ encontró que al hacer un corte por delante de los colículos, separando el tallo cerebral del resto del cerebro, preparación que llamó "cerebro aislado", los animales presentaban un estado de coma irreversible con actividad EEG delta, no reactivo a estímulos sensoriales. Al llevar a cabo un corte caudal al bulbo, —preparación "encéfalo aislado"—, encontró que los animales presentaban tanto actividad delta como rápida de manera espontánea, y que su cerebro podía activarse con estímulos sensoriales. Más tarde, Moruzzi y Magoun⁴ introdujeron el concepto del sistema reticular activador ascendente, debido a los resultados obtenidos con la lesión y la estimulación eléctrica de

la formación reticular mesencefálica. La conclusión de estos investigadores acerca de que el sueño es un fenómeno pasivo, producto de la desaferentación sensorial, se considera actualmente como errónea. Sin embargo, sus datos son de gran valor pues delimitaron una región comprendida entre los colículos y el bulbo, que desempeña un papel crucial en la instalación de la vigilia y el sueño. Veremos como en dicha región se localizan varias estructuras, que interactuando con regiones diencefálicas y prosencefálicas, participan en los mecanismos de instalación y mantenimiento de las diferentes fases del sueño.

Los estudios realizados por Jouvet han involucrado dos regiones del tallo cerebral en el control del SOL y del sueño MOR.⁵ La región localizada en la línea media a lo largo del puente, que incluye a los núcleos del rafe, parece desempeñar un papel decisivo en la instalación del SOL. Las lesiones de esta región producen un animal con insomnio transitorio. Este sistema neuronal envía proyecciones hacia el sistema reticular activador, el hipotálamo y las estructuras límbicas del prosencéfalo. La hipótesis de Jouvet postula que la activación de los núcleos del rafe inhibe el efecto de despertar del sistema reticular activador descrito por Moruzzi y Magoun, permitiéndole al tálamo medial inducir los husos del sueño y las ondas lentas corticales. Recientemente Steriade y col⁶ han demostrado que el núcleo reticular del tálamo constituye el marcapaso de los husos del sueño.

Se ha sugerido la participación de los sistemas serotoninérgicos del tallo cerebral en los mecanismos del sueño. La destrucción de las neuronas serotoninérgicas del rafe, permitió una división funcional entre sus diferentes núcleos. Los núcleos situados en la región anterior del bulbo (rafe *dorsalis* y rafe *centralis*) son los responsables de la instalación y el mantenimiento del SOL, mientras que los núcleos posteriores (rafe *pontis* y rafe *magnus*) participan en los mecanismos de la instalación del sueño MOR. Por otra parte, se ha encontrado que la inhibición de la triptofano hidroxilasa (enzima que interviene en el metabolismo de la serotonina) mediante la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), provoca un estado de insomnio que es fácilmente reversible al administrar dosis bajas de DL-5-hidroxitriptofano.

Por otro lado, se ha demostrado que la actividad neuronal y la actividad serotoninérgica (medida por medio de la voltametría) del núcleo rafe *dorsalis*, alcanzan sus niveles más elevados durante el estado de vigilia y se deprimen o llegan a desaparecer durante el SOL y el MOR. A partir de estos resultados, se ha postulado que el rafe *dorsalis* interviene en la generación de la actividad EEG desincronizada de la vigilia y que a la vez, participa en los mecanismos de instalación del SOL, participando en la

* Departamento de Cronobiología, división de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Secretaría de Salud.

generación de un factor humoral inductor del sueño, al través de sus conexiones con los núcleos hipotalámicos periventriculares y con los plexos coroides.

La estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, la comisura anterior, el núcleo anteroventral del tálamo, la cápsula interna, el área preóptica y el tubérculo olfatorio, produce la sincronización EEG cortical y la conducta del sueño y su lesión, provoca insomnio durante varios meses.⁷ Lesiones más restringidas, como la de la región preóptica del hipotálamo, provocan la disminución del SOL y del SP durante varias semanas.⁸ El registro de la actividad unitaria de la región lateral y media del área preóptica, de la sustancia *innominata* y el *globus pallidus* ventral, ha mostrado que las neuronas de estas regiones aumentan su frecuencia de descarga específicamente durante la transición de la vigilia al sueño y durante el SOL.⁹

El hecho de que los núcleos del rafe proyecten abundantes fibras hacia estas regiones, apoya la idea de que el rafe *dorsalis* favorezca la producción de un factor hipnógeno, que es secretado al líquido cefalorraquídeo y que al alcanzar un nivel suficiente durante la vigilia, induce la instalación del SOL. Otro hecho en favor de esta hipótesis, son los resultados obtenidos por Fernández-Guardiola y col,¹⁰ al aplicar diariamente estímulos eléctricos en el rafe *dorsalis* durante la vigilia. Estos autores encontraron una disminución progresiva de la latencia al SOL y al sueño MOR.

En conclusión, podemos decir que los mecanismos de instalación del sueño, se ponen en marcha durante el estado de vigilia, probablemente varios minutos antes de que aparezcan los signos conductuales y poligráficos que lo caracterizan. Una vez que el proceso culmina en la instalación del SOL, los núcleos rafe *magnus*, *obscurus* y *pontis*, se encargan de su mantenimiento y además, intervienen en los mecanismos preparativos y de instalación del sueño MOR.

El sueño MOR es el resultado de una sucesión de fenómenos que incluyen mecanismos serotoninérgicos preparativos, mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos de instalación y mantenimiento, así como de la participación de factores humorales presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Existe una especificidad de algunas neuronas serotoninérgicas relacionadas con el sueño MOR. La destrucción de la región caudal del rafe (núcleo rafe *pontis* y *magnus*) provoca la desaparición casi total del MOR, mientras que el sueño de ondas lentas disminuye. Esto indica que las neuronas caudales del rafe participan en los mecanismos preparativos del MOR; estas neuronas proyectan sus axones hacia la parte dorso-lateral del tegmento pontino, donde se encuentran estructuras que intervienen en su instalación.

En lo que concierne a los mecanismos de disparo del sueño MOR, existen algunos datos farmacológicos que apoyan su naturaleza catecolaminérgica. La disminución de los niveles de catecolaminas cerebrales, mediante la aplicación de reserpina, provoca un estado de insomnio con abolición del sueño MOR durante 24 horas. La administración de DO-PA a animales pretratados con reserpina, causa la reinstalación del MOR en un tiempo breve.

En otros trabajos experimentales se ha encontrado la participación de mecanismos colinérgicos de la instalación del MOR. La inyección local de carbacol en la vecindad del núcleo *locus coeruleus*, en el cuarto ventrículo o en el campo tegmental gigante celular de la región pontina, induce la instalación y en algunos casos aumenta la duración del MOR.

Recientemente se ha destacado la participación de un factor de naturaleza proteica en los mecanismos de instalación y mantenimiento del MOR. Se ha propuesto que este factor del MOR, al igual que el mencionado para el SOL, se secreta al través de los plexos coroides, para almacenarse en el líquido cefalorraquídeo y posteriormente poner en marcha los mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos mencionados.

Denoyer y col¹¹ han encontrado que la inyección tópica de triptofano, específicamente en la región anterolateral del hipotálamo, revierte el insomnio provocado por la PCPA. Este resultado y el hecho de que la aplicación tópica de extracto crudo de hipófisis de buey en el tallo cerebral induce la instalación de SP, han hecho postular a estos autores que la serotonina, a nivel del hipotálamo, pone en marcha un mecanismo hipotálamo-hipofisario que genera un factor peptídico, el cual activa los mecanismos pontinos ejecutores del SP.

Chastrette y Cespuoglio¹² han analizado el efecto de varios péptidos derivados de la proopiomelanocortina, que son principalmente sintetizados en el hipotálamo y la hipófisis, sobre la organización del sueño en ratas. Estos autores han encontrado que la ACTH (hormona corticotrófica) provoca un incremento de la vigilia; en cambio, la administración de la hormona desacetil-alfa estimulante del melanocito, derivada de la POMC y a su vez derivada de la ACTH, incrementa significativamente el SOL, y la administración de otro péptido derivado de la POMC y de la ACTH, el péptido corticotrófico del lóbulo intermedio, incrementa significativamente el número y la duración media del SP. Estos resultados por una parte, apoyan la hipótesis de la existencia de factores peptídicos hipotálamo-hipofisarios que participan en la instalación del SOL y del SP y por otra parte, identifican a dos de ellos.

Los componentes electrofisiológicos del sueño MOR han sido clasificados en dos, dependiendo de la región cerebral donde se manifiestan: los componentes ascendentes, como la actividad cortical rápi-

da, los movimientos oculares rápidos y la actividad ponto-genículo-occipital (PGO); y los componentes descendentes, como la atonía muscular, las contracciones musculares fásicas y las variaciones a nivel vegetativo, como erección del pene, arritmias cardíacas y respiratorias.

El origen pontino de los componentes ascendentes y descendentes del sueño MOR, ha sido demostrado por numerosos experimentos. La lesión de todo el cerebro por delante del puente (incluyendo al hipotálamo) no suprime la aparición periódica de MOR.

En un principio se consideró a la región dorsolateral de la formación reticular pontina como la responsable de la instalación del MOR. Más tarde, el descubrimiento de que grupos neuronales de esta región (núcleo *locus coeruleus*, *locus subcoeruleus* y algunos núcleos adyacentes), que contienen catecolaminas, circunscribió con más precisión los mecanismos del MOR. Mediante experimentos de lesión, se ha mostrado que la región caudal del *locus coeruleus* es la responsabilidad de la atonía muscular y que su porción más rostral, junto con el núcleo *subcoeruleus*, intervienen parcialmente en la generación de la actividad PGO. Algunos autores señalan que la lesión total y bilateral de los núcleos *locus coeruleus* y *subcoeruleus*, suprime completamente al sueño MOR. A partir de estos datos experimentales, se puede concluir que la mayor parte de las neuronas catecolaminérgicas localizadas en la parte dorsolateral del puente, desempeñan un papel en los mecanismos generadores del sueño MOR. Recientemente, Jones y Webster han destacado además la importancia de las células colinérgicas del *locus coeruleus* y del núcleo *parabrachialis* en la instalación y mantenimiento del SP.¹³

Los componentes poligráficos que caracterizan al sueño MOR han sido clasificados en dos tipos, de acuerdo con su ocurrencia temporal: los fenómenos tónicos y los fenómenos fásicos. Los primeros, ocurren de manera continua durante toda la fase de sueño MOR, como la actividad EEG rápida de bajo voltaje y la atonía muscular. Los fenómenos fásicos ocurren de manera episódica; ejemplos de éstos son los movimientos oculares rápidos y las breves contracciones musculares.

Los mecanismos responsables de los fenómenos tónicos del MOR se localizan en el tallo cerebral. El análisis de la actividad neuronal unitaria de la región mesencefálica, pontina y bulbar, ha revelado células que generan impulsos de manera tónica y exclusivamente durante el sueño MOR. Estas células se encuentran distribuidas en la formación reticular mesencefálica y bulbar, así como en los núcleos *reticularis pontis oralis* y *reticularis pontis caudalis*. Por una parte, estas células provocan la actividad EEG desincronizada de la corteza, al través de sus eferencias a la región dorsolateral del hi-

potálamo, de donde parten fibras que alcanzan vastas regiones corticales. Por otra parte, intervienen en la generación de la atonía muscular, probablemente constituyendo un relevo entre la región caudal del *locus coeruleus* y las astas ventrales de la médula espinal, donde tiene lugar la hiperpolarización de las motoneuronas.

Los mecanismos responsables de los fenómenos fásicos del MOR también se localizan en el tallo cerebral. El análisis de las estructuras responsables de los movimientos oculares rápidos, ha permitido obtener los siguientes resultados: en el gato con sección transversal a nivel pontino, donde los colículos superiores han sido destruidos, solamente aparecen movimientos aislados hacia afuera, dependientes del VI par craneal. Con una sección transversal a nivel mesencefálico, donde los colículos superiores están intactos, persisten las salvas de movimientos; en cambio, la electrocoagulación de los colículos superiores y del tegmento mesencefálico, provoca la abolición de las salvas. Estas últimas se incrementan notablemente en los animales decorticados. Las estructuras corticales juegan un papel en la regulación de los movimientos oculares del MOR, ya que la ablación de la corteza visual provoca una disminución importante del número de movimientos y la decorticación frontal incrementa la aparición de salvas.

La actividad fásica PGO está constituida por potenciales monofásicos de alto voltaje que pueden registrarse en la región pontina, el cuerpo geniculado lateral y en la corteza occipital. Debido a su distribución anatómica, se les dio el nombre de actividades fásica ponto-genículo-occipital o actividad PGO.

Los potenciales PGO se generan en la región pontina del tallo cerebral y se propagan hacia los sistemas visual, oculomotor y auditivo, al través de un haz de fibras que cursa paralelo al fascículo medial del cerebro anterior. Se ha demostrado que su propagación a los sistemas visual y auditivo, principalmente a sus primeros núcleos de relevo (cuerpo geniculado lateral y núcleo coclear respectivamente), provoca el bloqueo de los impulsos nerviosos provenientes del receptor y con esto, el aumento del umbral a los estímulos sensoriales. Por otro lado, la propagación de los potenciales PGO hacia estos sistemas, probablemente contribuya a generar los fenómenos visuales y auditivos que acompañan a las ensoñaciones. Es bien sabido que estas últimas aparecen concomitantemente con los movimientos oculares rápidos del sueño MOR y ha quedado bien demostrado, que la propagación de los potenciales PGO hacia el sistema oculomotor (núcleos del III, IV y VI pares craneales), es la responsable de los movimientos oculares de esta fase del sueño.

Durante el MOR, también es posible registrar potenciales de campo y cambios de actividad neuronal

en diversas regiones corticales y subcorticales del prosencéfalo, relacionados con los potenciales PGO. Asimismo, existe una estrecha relación temporal entre los potenciales PGO y varios fenómenos físicos periféricos, además de los movimientos oculares, tales como: contracciones de los músculos del oído medio, contracciones musculares fásicas, así como cambios transitorios de la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca. Debido a su amplia propagación en el sistema nervioso central y a su relación temporal con estos cambios fisiológicos, los potenciales PGO han sido considerados como el fenómeno físico central del MOR y se ha propuesto a los mecanismos que los generan, como responsables también de la instalación de esta fase del sueño.

Se ha logrado circunscribir a los "generadores" de la actividad PGO a la región pontina del tallo cerebral. El campo tegmental gigantocelular y el núcleo reticular tegmental, contienen neuronas cuyas descargas preceden por algunos milisegundos la aparición de los potenciales PGO en el cuerpo geniculado lateral. Las neuronas colinérgicas de la formación reticular mesencefálica, que se encuentran distribuidas dentro y alrededor del *brachium conjunctivum* (denominadas "área X"), el núcleo *laterodorsalis tegmenti*, la parte rostral del núcleo *locus coeruleus alfa* y el núcleo *subcoeruleus*, están directamente involucradas en la génesis de los potenciales PGO.

Como en el caso de los movimientos oculares, el número diario de potenciales PGO es constante; su frecuencia (aproximadamente 60/min) también es constante y ocurren con un patrón de descarga que consiste en potenciales simples, dobles y en salvas. Estas características dependen tanto de los "generadores" pontinos, como de aferencias rombencefálicas, mesencefálicas y prosencefálicas que actúan sobre ellos. La destrucción bilateral de los núcleos vestibulares, suprime las salvas de potenciales PGO. La estimulación eléctrica del núcleo dorsal del rafe y de la corteza cerebelosa durante el MOR, suprime los potenciales PGO. La estimulación repetida (*kindling*) del núcleo dorsal del rafe durante la vigilia, disminuye la amplitud de los potenciales PGO. La aplicación de estímulos auditivos incrementa la frecuencia de estos potenciales.

Uno de los aspectos del sueño que ha interesado al hombre desde la edad antigua, son las ensoñaciones. Actualmente, el estudio de estas ha sido emprendido desde el punto de vista fisiológico.

Las ensoñaciones son fenómenos predominantemente perceptuales, donde el sistema visual juega un papel principal. Los fenómenos visuales se presentan en 100 por ciento de las ensoñaciones, siendo de menor frecuencia los auditivos y aún más raros los táctiles y olfatorios. Las ensoñaciones además se acompañan de cambios emocionales, de fenómenos

mnésicos de tipo personal y conceptual, así como de cambios vegetativos.

La actividad mental que sucede durante las ensoñaciones puede explicarse por la actividad EEG desincronizada del sueño MOR, semejante a la del estado de conciencia vigil. Los fenómenos de percepción visual y auditiva, podrían explicarse en parte por la propagación de los potenciales PGO hacia estos sistemas.

En los componentes "alucinoides", emocionales, mnésicos y vegetativos de las ensoñaciones, participa el sistema límbico. Es bien conocido que este sistema integra funciones relacionadas con la regulación del tono emocional y del sistema vegetativo y que, a su vez participa en los procesos de consolidación de la memoria. Se ha demostrado que algunas de sus estructuras muestran cambios en su actividad bioeléctrica durante el MOR. La frecuencia de descarga neuronal de la amígdala y del hipocampo aumenta, comparada con la que presentan estas estructuras durante la vigilia o el SOL. Desde el punto de vista anatómico, se ha demostrado la existencia de conexiones monosinápticas y en algunos casos recíprocas, entre estructuras límbicas (amígdala, hipocampo y el hipotálamo) y los núcleos pontinos involucrados en la generación de los potenciales PGO.

Calvo y Fernández-Guardiola¹⁴ y Calvo y col¹⁵ encontraron que los potenciales PGO se propagan hacia la circunvolución del cíngulo, el hipocampo y la amígdala del lóbulo temporal, indicando que estas estructuras límbicas son activadas físicamente durante el MOR. Estos autores también han demostrado que la estimulación eléctrica de la amígdala durante el sueño MOR, aumenta la cantidad de los potenciales PGO y de movimientos oculares rápidos, indicando que la amígdala también modula a la actividad PGO, ejerciendo una influencia facilitatoria, probablemente a través de un mecanismo de retroinformación positivo.

A la fecha ha quedado bien demostrado que la amígdala y el hipotálamo, juegan un papel importante en una amplia variedad de respuestas somatomotoras relacionadas con la emoción, tales como la huida, la defensa, la furia y el ataque, actuando directamente sobre el tallo cerebral, al través del haz amígdalo-fugal ventral. Durante el MOR, se ha logrado correlacionar la aparición de los potenciales PGO con cambios transitorios de la frecuencia cardíaca y respiratoria; asimismo, existe correlación entre los movimientos oculares del MOR y varios cambios vegetativos. El hecho de que la estimulación eléctrica amigdalina aumenta la actividad PGO, permite pensar que la amígdala probablemente participa en los componentes vegetativos de los fenómenos emocionales del MOR.

Por otra parte, la estimulación eléctrica del giro del cíngulo, del hipocampo y de la amígdala en el

hombre, provoca alucinaciones visuales y auditivas elaboradas, además de la sensación de "estar soñando". La activación fásica PGO del sistema límbico, pudiera estar relacionada con los componentes alucinoides del MOR.

Referencias

1. BERGER H: *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*. Arch Psychiatr Nervenkr, 1929; 87: 527.
2. ASERINSKY E; KLEITMAN N: *Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep*. Science, 1953; 118: 273.
3. BREMER F: *L'activité électrique de l'écorce cérébrale et le problème physiologique du sommeil*. Boll Soc Ital Biol Sper, 1938; 13: 271.
4. MORUZZI G; MAGOUN HW: *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1949; 1: 455.
5. JOUVET M; MORUZZI G: *Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness. Reviews of physiology*. New York; Springer-Verlag, 1972, p. 342.
6. STERIADE M; DESCHENES M; DOMICH L; MULLE C: *Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami*. J Neurophysiol, 1985; 54: 1473.
7. BENEDEK G; OBAL G; SZEKERES L; OBAL F: *Two separate synchronizing mechanisms in the basal forebrain: Study of the synchronizing effect of the rostral hypothalamus, preoptic region and olfactory tubercle*. Arch Ital Biol, 1979; 117: 164.
8. SALLANON M; KITAHAMA K; DENOYER M; JOUVET M: *Long-lasting insomnia induced by destruction of paramedian preoptic area in the cat*. Proc 5th International Congress of Sleep Research, Abs 438, 1987.
9. SZYMUSIAK R; MCGINTY D: *Sleep-waking discharge of basal forebrain projection neurons in cats*. Sleep Res, 1987; 16: 33.
10. FERNANDEZ-GUARDIOLA A; JURADO JL; CALVO JM: *Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling*. En: Wada JA (ed.) *Kindling 2*. New York, Raven Press, 1981, p. 123.
11. DENOYER M; SALLANON M; SASTRE IP; BUDA C; JOUVET M: *Serotonin and hypnogenic factors*. Proc 5th International Congress of Sleep Research, Abs 46, 1987.
12. CHASTRETTE N; CESPUGLIO R: *Influence of proopiomelanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat*. Neurosci Lett, 1985; 62: 365.
13. JONES BE; WEBSTER HH: *The role of mesopontine acetylcholine neurons in sleep-waking states*. Sleep Res, 1987; 16: 17.
14. CALVO JM; FERNANDEZ-GUARDIOLA A: *Phasic activity of the baso-lateral amygdala, cingulate gyrus and hippocampus during REM sleep in the cat*. Sleep, 1984; 7: 202.
15. CALVO JM; BADILLO S; MORALES-RAMIREZ M; PALACIOS-SALAS P: *The role of the temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats*. Brain Res, 1987; 403: 22.

Bibliografía Adicional

BOBERLY A; VALATX JL: *Sleep mechanisms*. Exp Brain Res, Supl 8. Berlin, Springer-Verlag, 1984.
BREMER F: *Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil*. C R Soc Biol (Paris), 1935; 118: 1235.

DEMENT WC: *The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1958; 10: 291.
HOBSON JA: *Neurophysiology of dreaming*. En: Monnier M; Meulders M (eds.) *Functions of the nervous system: psychoneurobiology*. Amsterdam, Elsevier, 1983, p. 249.
JOUVET M: *Neuropharmacology of sleep*. En: Elfrom DH (ed.) *Psychopharmacology. A review of progress*. Washington, Public Health Service Publication, 1968, p. 523.
JOUVET M: *The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle*. En: Jouvét M; Moruzzi G (eds.) *Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1972, p. 166.
JOUVET M: *Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound*. En: Koella WP (ed.) *Sleep 1982. Physiology, pharmacology, sleep factors, memory, sleep deprivation, hypnotics*. Basel, Karger, 1982, p. 2.
JOUVET M; MICHEL R: *Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique*. C R Soc Biol (Paris), 1959; 153: 422.
NAUTA WJH: *Hypothalamic regulation of sleep in rats. Experimental study*. J Neurophysiol, 1946; 9: 283.
OREM J; BARNES CD: *Physiology in sleep*. New York, Academic Press, 1980, p. 347.
PAPPENHEIMER JR: *The sleep factor*. Scient Amer, 1976; 235: 24.

IV. BIOQUIMICA DEL SUEÑO

RENE DRUCKER-COLIN*
OSCAR PROSPERO-GARCIA*

En esta presentación se consideran algunos avances en la bioquímica del sueño, basados en nuestra experiencia sobre los péptidos gastroenteropancreáticos. Inicialmente, las observaciones hechas por Pieron y col.¹ abrieron una línea de investigación que bien podría ser la más antigua de las aproximaciones sistémicas al estudio del sueño. Básicamente, lo que estos autores demostraron fue que el líquido cefalorraquídeo (LCR) de perros privados de sueño era capaz de inducir sueño en otros perros. A partir de estos hallazgos, postularon la existencia de una hipnotoxina, la cual se acumula en el LCR durante la vigilia prolongada, y que era esta sustancia la responsable de que se presente el sueño.

* Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Estos experimentos fueron la base de lo que ahora conocemos como la "Teoría de los factores inductores de sueño", la cual, en general, postula la existencia de sustancias cuya principal, si no la única, propiedad es la de inducir sueño.^{2,4} A pesar de las críticas que ha recibido esta teoría, ha generado una gran cantidad de trabajo experimental, el que ha sugerido que existen varias sustancias endógenas con propiedades inductores de sueño. Entre ellas se puede citar a la sustancia promotora de sueño (SPS);⁵ el péptido inductor de sueño delta (cuyas siglas en inglés son DSIP);⁶ la uridina y la prostaglandina D₂;³ el muramil dipéptido y la interleucina-1.⁴ Sin embargo, estas sustancias restringen su efecto al sueño de ondas lentas (SOL), sin que afecten de manera directa el sueño MOR.

En cuanto al sueño MOR, se había comunicado que las concentraciones de proteínas cerebrales del gato se encuentran elevadas en el curso de esta fase,⁷ mientras que la lesión del área preóptica, que produce insomnio parcial, abate el incremento de las proteínas cerebrales asociadas al sueño MOR.⁸ Esto sugirió que las proteínas cerebrales participan en la modulación de esa fase de sueño. Trabajos adicionales demostraron que anticuerpos desarrollados en contra de las proteínas extraídas del mesencéfalo del gato eran capaces de disminuir la aparición del sueño MOR, cuando se administran en el mesencéfalo del gato normal.⁹ Por otro lado, se mostró que la inhibición de la síntesis de proteínas anulaba específicamente la fase de sueño MOR.¹⁰

En 1982, Riou y col.¹¹ comunicaron que entre varios péptidos, sólo el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) inducía un efecto sobre sueño y que tal efecto era el de aumentar el MOR. Estas observaciones fueron reproducidas en gatos.¹²

En 1982 Sallanon y col.¹³ demostraron que la administración de LCR obtenido de gatos privados de sueño era capaz de restaurar específicamente el sueño MOR en gatos insomnes con paraclofenilalanina (PCPA), un inhibidor de la síntesis de la serotonina.¹⁴ Resultados semejantes fueron obtenidos en ratas cuyo insomnio fue producido por propranolol.¹⁵

Resumiendo, existe una serie de datos que sugieren la existencia de una hiponotóxina que se acumula en el LCR durante la vigilia, y que los factores inductores de sueño MOR sean proteínas o péptidos tales como el VIP.

Recientemente se ha confirmado esto último.¹⁶ Se estudió un total de 52 gatos de uno y otro sexos y con peso de 2 a 3.5 kg, los cuales fueron distribuidos en dos grupos: donadores y receptores. Bajo anestesia, a todos los animales se les implantó una cánula de acero inoxidable (calibre 20) en el cuarto ventrículo; los gatos receptores fueron además implantados con electrodos para registro convencional del sueño. Siete días después de la cirugía los gatos donadores fueron divididos en tres subgrupos: un grupo control o normal, un grupo privado

de sueño y otro grupo similar a cuyos integrantes se les administró cloranfenicol. Los animales de los tres grupos fueron colocados dentro de un tanque con agua, sobre una plataforma grande el grupo control, lo que le permitía dormir, y sobre una plataforma pequeña, de 11 cm de diámetro, los gatos de los otros dos grupos. Dos animales tratados recibieron 150 mg/kg de cloranfenicol (CAP) por vía experimental cada 12 horas durante dos días, dos inyecciones antes y dos durante la privación. Después de un periodo de 24 horas en que los gatos se mantuvieron en las condiciones descritas, se obtuvo LCR de los gatos normales (LCR N), de los privados de sueño (LCR PS), el cual se dividió en dos partes, una de las cuales se calentó en un baño María (94°C) durante 15 minutos (LCR C), y de los privados de sueño y además tratados con CAP (LCR CAP).

En cuanto a los gatos receptores, estos fueron tratados con dos inyecciones de PCPA de 400 mg/kg, espaciados por 24 horas. Veinticinco horas después de la segunda inyección, lotes de cinco gatos recibieron respectivamente una inyección intraventricular de una de lo siguiente: LCR N, LCR C, LCR CAP, LCR PS y 200 ng de VIP, manteniéndose a un sexto grupo sólo bajo los efectos de PCPA, con el fin de justipreciar el efecto inducido por esta sustancia. De todos los productos fueron administrados 100 µl, a una tasa de administración de 20 µl/min. Se comprobó que el LCR PS y el VIP fueron los únicos capaces de restaurar el sueño MOR sin inducir SOL, en los gatos insomnes por PCPA. En cuanto al LCR N, no modificó el insomnio. Se encontró también que el efecto hipnótico del LCR PS puede ser bloqueado por el cloranfenicol y por el calentamiento.

Estos datos apoyan la posibilidad de que la sustancia que se acumula en el LCR PS pudiera ser o parecerse al VIP, y llevaron a tratar de determinar si el efecto hipnótico del LCR PS era sensible a los anticuerpos específicos al VIP.¹⁷ En estos experimentos se obtuvo LCR PS y se le dividió en dos muestras, una de las cuales se incubó con 10 µl de anticuerpo antiVIP durante 12 horas. Los resultados mostraron que los anticuerpos fueron eficaces para inhibir el efecto inductor de sueño del LCR PS, lo cual sugiere que el VIP es un factor inductor específico de sueño MOR, que se acumula en el LCR durante la vigilia prolongada.

Posiblemente el VIP actúe preferencialmente sobre los mecanismos que disparan la fase y menos en el mantenimiento de la misma. Para probar esta posibilidad se consideraron dos evidencias adicionales. La primera es que el VIP coexiste con neuronas colinérgicas en los ganglios periféricos¹⁸ y en diferentes áreas del cerebro;¹⁹ y la segunda, que desde la década de los 60 se ha postulado que la ace-

tilcolina interviene en la modulación del sueño MOR.²⁰

En base a esta información se decidió utilizar el modelo de insomnio inducido por PCPA en el gato,²¹ para administrar VIP en el cuarto ventrículo y carbacol (fármaco colinérgico) en el área pontina, sitio éste en el cual las sustancias colinérgicas inducen un dramático incremento de la duración del sueño MOR en el gato normal. Los resultados mostraron nuevamente que la administración de VIP restituye el sueño MOR; sin embargo, no se presentó el efecto que induce el carbacol en el gato normal. Adicionalmente, cuando se administró el VIP y el carbacol en el mismo gato, el efecto fue menor al inducido sólo por el VIP. Dos hipótesis pueden inferirse de estos resultados: a) el carbacol requiere de la presencia de serotonina para incrementar el sueño MOR; b) el VIP no ejerce su efecto indirectamente a través de la estimulación de sistemas colinérgicos.

Con el fin de determinar si los efectos del VIP son específicos, se determinaron los efectos de otro péptido gastropancreático, la colecistocinina (CCK-8),²² pesar de que hay informes que indican que la CCK-8 no induce sueño en ratas.^{11b,23} La CCK-8 también provocó la aparición de sueño MOR en los gatos insomnes, aumentando preferencialmente su duración. Hallazgos semejantes han sido comunicados por otros autores en la rata normal.²⁴

En base a estos resultados, se determinó si el VIP y la CCK-8 tenían efectos sinérgicos,²¹ administrando ambos péptidos juntos en el mismo gato pretratado con PCPA. En este caso, los resultados mostraron que la combinación de los péptidos es más potente para inducir sueño MOR que cada neuropéptido por separado. Analizando con detenimiento los resultados obtenidos, se observó que en tanto que el promedio del efecto VIP más CCK-8 sobre el sueño MOR es igual a la suma de los efectos individuales, lo que en términos farmacológicos representaría un efecto de sumación, el inducido por la combinación sobre el SOL es igual a la resta de los efectos individuales, lo cual puede ser interpretado como un efecto de antagonismo o sinergismo parcial.

Si se supone que el efecto es sobre el mismo receptor, queda por discernir por qué un péptido, el VIP, incrementa la frecuencia de disparo y no la duración del sueño MOR, como lo hace la CCK-8. En cuanto al SOL, es más probable que el efecto de la CCK-8 sea un efecto antagonismo, ya que por sí misma no incrementa el sueño lento. Sin embargo, aún falta diseñar experimentos que aclaren este punto.

En conclusión, con base en las evidencias descritas, es de suponer que los efectos hipnóticos del LCR PS son mediados por acumulación de péptidos

gastroenteropancreáticos durante la vigilia prolongada.

Referencias

1. PIERON H: *Le problème physiologique du sommeil*. Paris, Masson et Cie, 1913.
2. DRUCKER-COLIN R: *Endogenous sleep peptides*. En: Wheatley D (ed.) *Psychopharmacology of sleep*. New York, Raven Press, 1981. p. 53.
3. Inoué S; Honda K; Komoda Y: Sleep-promoting substances. En: Wauquier A y col (eds). *Sleep: Neurotransmitters and ne uromodulators*. New York, Raven Press, 1985. p. 305.
4. KRUEGER J; WALTER J; LEVIN C: *Factor S and related somnogens: an immune theory for slow wave sleep*. En: McGinty DJ y col (eds). *Brain mechanisms of sleep*. New York, Raven Press, 1985. p. 253.
5. NAGASAKI H; IRIKI M; INOUE S; UCHIZONO K: *The presence of a sleep promoting material in the brain of sleep deprived rats*. Proc Jpn Acad, 1974; 50: 241.
6. MONNIER M; KOLLER T; GRABER S: *Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation*. Exp Neurol, 1963; 8:264.
7. DRUCKER-COLIN RR; SPANIS CW; COTMAN CW; McGAUGH JL: *Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats: relation to behavioral state*. Science, 1975; 187: 963.
8. DRUCKER-COLIN RR; GUTIERREZ MC: *Effects of forebrain lesions on release of protein from the midbrain reticular formation during the sleep-wake cycle*. Exp Neurol, 1976; 52:339.
9. DRUCKER-COLIN R; TUENA DE GOMEZ-PUYOU M; GUTIERREZ MC; DREYFUS-CORTES G: *Immunological approach to the study of neurohumoral sleep factors: Effects on REM sleep of antibodies to brain stem proteins*. Exp Neurol, 1980; 69:563.
10. DRUCKER-COLIN RR: *Sleep peptides: The current status*. En: Nemeroff CB; Dunn AJ (eds.) *Peptides, hormones and behavior*. New York, Spectrum Publications Inc, 1984; p. 497.
- 11a. RIOU F; CESPUGLIO R; JOUVET M: *Endogenous peptides and sleep in the rat. I. Peptides decreasing paradoxical sleep*. Neuropeptides, 1982; 2:243.
- 11b. RIOU F; CESPUGLIO R; JOUVET M: *Endogenous peptides and sleep in the rat. II. Peptides without significant effect on the sleep-waking cycle*. Neuropeptides, 1982; 2:255.
- 11c. RIOU F; CESPUGLIO R; JOUVET M: *Endogenous peptides and sleep in the rat. III. The hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide*. Neuropeptides, 1982; 2: 264.
12. DRUCKER-COLIN R; BERNAL-PEDRAZA F; FERNANDEZ-CANCINO F; OKSENBERG A.: *Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor?* Peptides, 1984; 5:837.
13. SALLANON M; BUDA C; JANIN M; JOUVET M: *Restoration of paradoxical sleep by cerebrospinal fluid transfer to PCPA pretreated insomniac cats*. Brain Res, 1982; 251: 137.
14. KOE BK; WEISSMAN A: *p-Chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin*. J. Pharmacol Exp Ther, 1966; 154:499.
15. ADRIEN J; DUGOVIC C: *Presence of paradoxical sleep (PS) factor in the cerebrospinal fluid of PS-deprived rats*. Europ J Pharmacol, 1984; 100:223.

16. PROSPERO-GARCIA O; MORALES M; ARANKOWSKY-SANDOVAL G; DRUCKER-COLIN R: *Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CSF) of sleep-deprived cats restores REM sleep in insomniac recipients*. Brain Res, 1986; 385: 169.
17. DRUCKER-COLIN R; PROSPERO-GARCIA O; ARANKOWSKY-SANDOVAL G; PEREZ-MONTFORT R; PACHECO MT: *REM sleep factors*. 5th International Congress of Sleep Research. Kobenhavn, 1987.
18. MO N; DUN NJ: *Vasoactive intestinal polypeptide facilitates muscarinic transmission in mammalia sympathetic ganglia*. Neurosci Lett, 1984; 52:19.
19. OBATA-TSUTO HL; OKAMARA H; TSUTO T; TERABAYASHI H; FUKUI K; YANAIHARA N; IBATA Y: *Distribution of the VIP-like immunoreactivity neurons in the cat central nervous system*. Brain Res Bull, 1983; 10: 653.
20. HERNANDEZ-PEON R: *CENTRAL NEUROHUMORAL TRANSMISION IN SLEEP AND WAKEFULNESS*. En: Akert K; Bally C; Shace JP (eds.) Amsterdam, Elsevier, 1965. P. 96.
21. PROSPERO-GARCIA O; PEREZ MONTFORT R; DRUCKER-COLIN R: *Péptidos gastroenteropancreáticos y sueño MOR*. XXX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Jalapa, 1987.
22. PROSPERO-GARCIA O; OTT T; DRUCKER-COLIN R: *Cerebroventricular infusion of cholecystokinin (CCK-8) restores REM sleep in PCPA pre-treated cats*. Neurosci Lett, 1987; 78: 205.
23. ROJAS-RAMIREZ JA; CRAWLEY JN; MENDELSON WB: *Electroencephalographic analysis of the sleep-inducing actions of cholecystokinin*. Neuropeptides, 1982; 3: 129.
24. DeMesquita S; Hershell Haney W: *Effect of chronic intraventricular infusion of cholecystokinin on respiration and sleep*. Brain Res, 1986; 378: 127.

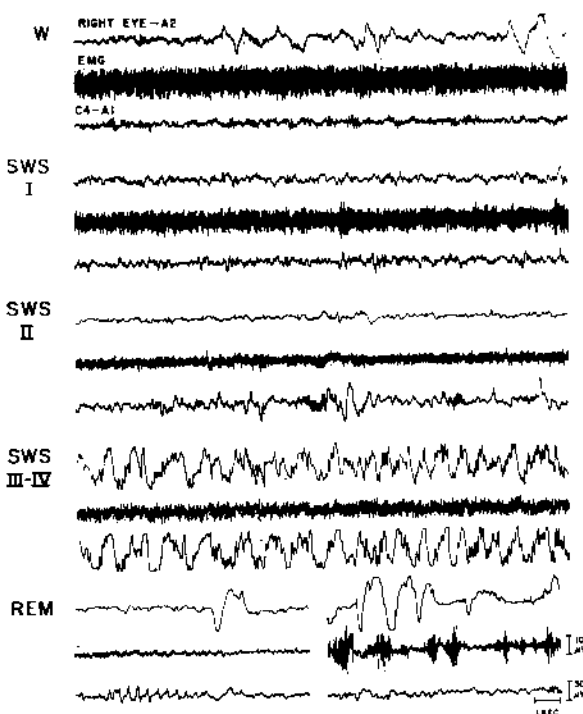
V. VALORACION DEL SUEÑO EN EL HOMBRE

MARCOS VELASCO*
FRANCISCO VELASCO*

En conocimiento de la fisiopatología del sueño depende de dos avances científicos recientes. En primer lugar, el empleo de procedimientos objetivos o poligráficos para poder evaluar el sueño, que permiten clasificarlo, determinar su duración total y su profundidad, precisar el número de ciclos de sueño que ocurren en una noche y su periodicidad y oportunidad. El otro avance importante consiste en haber determinado parcialmente las estructuras ce-

rebrales responsables de la vigilia y del sueño lento y paradójico. Debemos esperar que en la medida de que nuestro conocimiento avance en estas áreas, se hará posible una explicación científica y un mejor manejo médico de las alteraciones del sueño.

Actualmente, el sueño es valorado en los departamentos de neurofisiología clínica por medio de tres indicadores: el electroencefalograma (EEG), el electromiograma de los músculos suprahioides (EMG) y por el oculograma (OG). La figura 2 muestra en forma concisa las distintas etapas del sueño y de la vigilia: la vigilia (W) se caracteriza por un trazado EEG rápido, una actividad muscular prominente y movimientos oculares. El sueño lento (SWS) se caracteriza por ondas lentas en el EEG, por hipotonía muscular y por la ausencia de movimientos oculares. La fase de sueño paradójica (REM) se caracteriza por una actividad EEG rápida, por atonía muscular y por la presencia de movimientos oculares sacádicos.



Figuras 2. Etapas de sueño y vigilia en el hombre. Registros poligráficos de tres parámetros: EEG (C4-A1) = electroencefalograma., EMG = electromiograma y OG (right eye-A2) = oculograma.

La vigilancia (W) se caracteriza por un EEG rápido, un EMG activo y la presencia de movimientos oculares. El sueño lento (SWS) con diversas profundidades o grados (I-IV) se caracteriza por un EEG lento, un EMG inactivo y ausencia de movimientos oculares. El sueño paradójico (REM) se caracteriza por un EEG rápido, atonía muscular y movimientos oculares rápidos. En esta etapa se registran ondas EEG en "diente de sierra" y descargas mioclónicas en el EMG. Modificada de Velasco.⁶

* Académico numerario. Laboratorio de Neurofisiología. Subjefatura de Investigación. Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación. Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

La figura 3 muestra la ocurrencia de estas etapas a lo largo de la noche, en un grupo de voluntarios normales.¹ Como puede observarse, los sujetos sin problemas de insomnio, adaptados previamente al ambiente del laboratorio, presentan fases cortas de vigilia inicial y final, sin episodios de despertar espontáneos durante la noche. La fase de SWS I es corta y predomina durante las primeras y últimas horas de la noche. La fase de SWS II se encuentra uniformemente distribuida a lo largo de la noche y ocupa casi 60 por ciento del sueño normal.

Las fases de SWS más profundas como la III y IV ocurren generalmente dos horas después del inicio del sueño (aproximadamente a las 12:00 PM); y el sueño paradójico ocurre en forma de cuatro episodios más o menos cortos a lo largo de la noche, siendo prominente a las 5:00 AM.

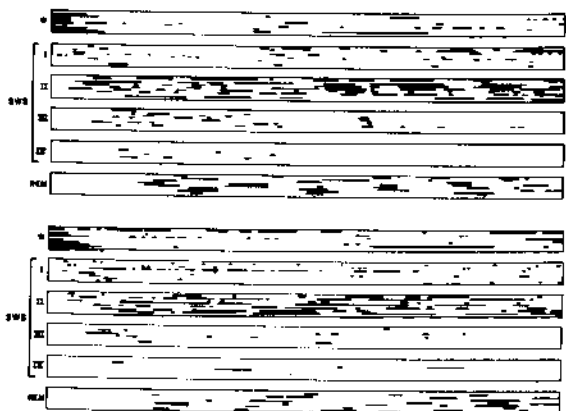


Figura 3. Superiores: Etapas de sueño-vigilia durante la noche en diez voluntarios normales previamente adaptados al laboratorio. Ordenadas: Etapas de sueño vigilia: W = despierto; SWS I-IV = sueño lento y REM = sueño paradójico. Abcisas: Tiempo en horas transcurrido, donde 0 = 10:00 PM de un día u 8 = 6:00 hrs, del día siguiente. Cada línea horizontal indica la ocurrencia y duración de las etapas sueño-vigilia de los diez sujetos estudiados.

Inferior: Etapas de sueño-vigilia durante la noche en diez pacientes con insomnio grave secundario a depresión exógena crónica, previamente adaptados al laboratorio. Otros detalles igual que arriba. Modificada de Velasco y col.¹

La figura 3 muestra los hipnogramas de un grupo de pacientes con insomnio crónico y con un diagnóstico psiquiátrico de depresión exógena. Como puede observarse, estos pacientes presentan un número de despertares espontáneos a lo largo de la noche, que ocasionan que la duración total de la W sea mayor que el de los normales. Por otra parte, mientras que la etapa SWS II es igual, las etapas SWS III y IV se encuentran disminuida en relación a los sujetos normales. En estos pacientes el REM se encuentra respetado en cuanto a su duración, pero no en cuanto a su oportunidad.

En resumen, con estos procedimientos resulta

factible, en primer lugar establecer el diagnóstico de insomnio, así como valorar la gravedad del mismo y de prescribir la medicación o régimen psicoterapéutico apropiado. Además de lo anterior, estos procedimientos dan algunas claves en el diagnóstico y manejo de otros desórdenes del sueño. Por ejemplo, en los pacientes con narcolepsia, estos métodos pueden detectar la ocurrencia, durante la vigilia, de un episodio de REM. Al principio de la noche, un estudio hipnográfico apropiado puede establecer el diagnóstico diferencial entre un ataque de narcolepsia y una crisis convulsiva.

En los pacientes con síndrome de Pickwick, el hipnograma puede detectar un estado de sueño profundo (no de coma o estupor) que ocurre después de un paro respiratorio episódico. En los casos de mioclonías del sueño, el hipnograma muestra una actitud mioclónica episódica en el EMG, en ausencia de actividad epileptiforme en el EEG.

En relación al avance en el entendimiento de la fisiopatología del sueño, cabe mencionar que los mecanismos del sueño en el hombre y los animales de experimentación parecen ser básicamente los mismos. Por esta razón, a continuación se mencionará brevemente algunas de las alteraciones del sueño en el hombre, así como un esquema de su posible fisiopatología.

Alteraciones del sueño

Las alteraciones del sueño se clasifican en: hipersomnias (aumento en la cantidad de sueño), insomnias (disminución en la cantidad de sueño), incidentes nocturnos (actividades normales en la vigilia pero anormales en el sueño) y epilepsia del sueño.²

Hipersomnias: Las hipersomnias comprenden la narcolepsia, que consiste en episodios de sueño paradójico (REM) que ocurren en forma imprevista e imperativa durante la vigilia o principio del sueño. Incluyen a las apneas periódicas del sueño de tipo obstructivo, como ocurren en el síndrome de Pickwick, clásicamente descrito en pacientes obesos, que por alteración en el mecanismo respiratorio lingual o laríngeo, muestran problemas de ventilación pulmonar. Como la obstrucción respiratoria no cede espontáneamente (a menos que se realice una traqueostomía), el paciente cae en anoxia aguda, en un fenómeno similar al que le ocurre a un piloto que conduce un avión, cuando durante el vuelo la cabina se abre súbitamente. En estas condiciones, el piloto sólo aspirará CO₂, y mientras más CO₂ respire más hiperventila, y mientras hiperventila, más CO₂ respira. Por lo tanto, entrará en un estado de anoxia progresiva hasta que se duerme.

Existen algunas alteraciones raras, como el síndrome de Klein-Levin de ocurrencia periódica, donde hay realmente un aumento en la duración y en la profundidad del sueño, debido a una hiperfunción del sistema del sueño.

Insomnias. Las insomnias incluyen una variedad de alteraciones psiquiátricas, de las cuales la más común es el insomnio crónico o idiopático. Todos los casos de insomnio son secundarios a alteraciones neuróticas y psicóticas, en los cuales el sistema del sueño se altera secundariamente a otros desarreglos.

En este grupo deben mencionarse las apneas periódicas de tipo central. Estas ocurren generalmente en niños pequeños, que presentan reacciones del despertar espontáneas debidas a episodios de anoxia. En ciertas ocasiones, estos episodios pueden ocasionar muerte súbita en niños que presentan alteraciones en los mecanismos de regulación sanguínea del CO_2 y el O_2 . Estas alteraciones ocurren en tres niveles: en el centro neumotáxico (que regula la inspiración-expiración), sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos (que regulan las concentraciones plasmáticas de CO_2 y O_2) y sobre el sistema reticular del despertar, que normalmente se activa cuando aumentan las concentraciones de CO_2 , o disminuyen las de O_2 . Recientemente, se ha demostrado que algunos pacientes que caen en muerte súbita, presentan además alteraciones en las paredes bronquiales. A este tipo de insomnias se les llama centrales, porque no son obstructivas.

Incidentes nocturnos y epilepsia. Los incidentes nocturnos son episodios, durante el sueño, de fenómenos que normalmente ocurren en la vigilia. Estos incluyen terrores nocturnos, el sonambulismo y la enuresis. La epilepsia nocturna no es una alteración del sueño, sino un fenómeno epiléptico modulado o exacerbado durante el sueño.

Fisiopatología.

Algunas de las alteraciones que presenta el sueño podrían interpretarse fisiopatológicamente con base en las observaciones que los autores han realizado sobre la modulación del sueño sobre las crisis convulsivas focales motoras.³⁻⁵ De acuerdo con estos experimentos, el sueño y la vigilia modulan la actividad cortical y espinal en forma diferencial. Esto es, el sistema de vigilia activa tanto a la corteza cerebral como a la médula espinal. Como consecuencia, durante la vigilia existe la posibilidad de reconocer y entender los estímulos ambientales, y también de responder a ellos con un tono muscular apropiado. El sistema de sueño lento inhibe tanto a la corteza cerebral como a la médula espinal. Por lo tanto, durante el sueño lento prevalecen la falta de conciencia o reconocimiento de los estímulos ambientales e hipotonía muscular. El sistema de sueño paradójico (REM) activa a la corteza cerebral e inhibe a la médula espinal. Por lo tanto, durante el sueño paradójico hay una actividad conciente cortical y una hipotonía muscular.

Basados en estos postulados y en el conocimiento anatómico y neuroquímico actual, es posible explicar, al menos parcialmente, la fisiopatología de algunas alteraciones del sueño. Por ejemplo, la narcolepsia puede ser explicada por activación parcial o total del sistema del sueño paradójico, dando lugar a los ataques de cataplexia, en que predomina la hipotonía muscular; a las alucinaciones oníricas, en las cuales predomina la facilitación cortical; a los ataques de sueño, donde predominan tanto la hipotonía como las imágenes oníricas.⁶

La apnea del sueño de tipo obstructivo produce hipersomnia, ya que los episodios de anoxia inhiben el sistema de vigilia y ocasionan falla de activación cortical y espinal; como consecuencia el paciente "duerme" en forma imperativa. Los casos raros de hipersomnia idiopática exhiben aumento en el tono del sistema de sueño lento, produciendo inhibición cortical y espinal, que ocasiona una hipersomnia recurrente y periódica.

La insomnia crónica idiopática sería el producto de activación prolongada y persistente del sistema de vigilia. Las mioclonias nocturnas quedarían explicadas por falta de inhibición del sistema de sueño paradójico sobre la médula espinal. La apnea de tipo central, secundaria a falta de O_2 y aumento de CO_2 , produciría activación del sistema reticular que causaría episodios de despertar espontáneo durante la noche. De hecho, esto es lo que pasa con estos pacientes, los cuales al dejar de respirar despiertan; si no despiertan, mueren.

Por lo que ve a los incidentes nocturnos del tipo del sonambulismo, podrían ser explicados por activación parcial del sistema de vigilia, que se ejercería solamente sobre su porción espinal y no sobre la cortical. Por lo tanto, el paciente está caminando, pero no se da cuenta de que camina porque está dormido.

Referencias

1. VELASCO M; VELASCO F; CEPEDA C; ROMO R; PEREZ-TOLEDO MA: *Effect of a new thienodiazepine (We 941) on sleep patterns of normal and insomniac subjects.* Neuropharmacology; 1981; 20: 461.
2. PASSOUANT P: *Pathology of sleep.* Experientia 1980; 36: 1.
3. VELASCO M; VELASCO F; ESTRADA-VILLANUEVA F: *Sleep and epilepsy: an experimental study.* En: Drucker-Colin R y col. (eds.) *The functions of sleep.* New York, Academic Press, 1979. p. 37.
4. VELASCO M; VELASCO F: *State related brain stem regulation of cortical and motor excitability: Effects on experimental focal motor seizures.* En: Sterman MB y col. (eds.) *Sleep and epilepsy.* New York, Academic Press, 1982, p. 63.
5. VELASCO M; VELASCO F: *Pyramidal and extrapyramidal propagation of the alumina cream-induced focal motor seizures in cats.* En: Speckman EJ; Elger CE (eds.) *Epilepsy and motor system.* München, Urban and Schwarzenburg, 1983. p. 238.
6. VELASCO M: *Disturbios de sono.* En: López do Silva J (ed.) *Forum International sobre Sono.* Rio de Janeiro, Universidade do Rio de Janeiro, GOE, Ltd, 1983. p. 23.