El sueño y sus trastornos
I. Introducción

AUGUSTO FERNANDEZ-GUARDIOLA*

Los estudios sobre el sueño, tanto en el hombre como en los animales, constituyen una línea de investigación que ha tenido un gran auge a partir de los años cincuenta, cuando se descubrió que el sueño no es un proceso de desactivación homogéneo. El descubrimiento de una fase cíclica durante el sueño, reconocible electroencefalográfica y conductualmente (el sueño de movimientos oculares rápidos o sueño MOR) y que además, durante esa fase tienen lugar las ensoñaciones y otros procesos oníricos en los que participa activamente la conciencia del sujeto, despertó un gran interés y comenzaron a surgir laboratorios dedicados exclusivamente al análisis de los mecanismos y la funciones del sueño.

Lógicamente, los trastornos y las patologías del sueño se comenzaron a comprender mejor e igualmente a clasificarse más adecuadamente.

La hipnología ha tenido un gran desarrollo en México y son muchos los laboratorios dedicados casi exclusivamente a ella, sobre todo a partir de Raúl Hernández Peón, quien con sus trabajos pioneros formó una escuela psicofisiológica que ha crecido en forma constante. En este simposio participan algunos de sus colaboradores.

Hablaremos de los temas que más pueden interesar a la medicina, como son mecanismos y funciones del sueño, sus trastornos y la relación que puede tener el sueño con las enfermedades mentales.

II. Mecanismos del sueño

JOSE MARIA CALVO**

En el transcurso del sueño se presentan en forma periódica dos estadios principales de éste: el sueño de ondas lentas electroencefalográficas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos (Aserinski y Kleitman, 1953) y atonía mucular (Jouvet y Michel, 1959), denominado sueño paradójico (SP) o sueño MOR. Durante cada uno de estos estadios ocurren a su vez variaciones cíclicas de diferentes funciones neurales y somáticas, que hacen evidente que el sueño es un proceso activo, un estado peculiar de interacción dinámica entre regiones específicas del cerebro. Es de interés hacer notar, que si bien existen regiones expecíficas para su instalación y mantenimiento, estos lugares no son exclusivos para la integración del sueño, con frecuencia encontramos que estos centros cerebrales también pueden participar en el control o la regulación de funciones hormonales, vegetativas y homeostáticas, lo cual puede favorecer la interpretación de los mecanismos y las funciones del sueño.

En un principio, la investigación del sueño fue abordada desde dos puntos de vista diferentes, el neurofisiológico y el neurohumoral. Por un lado, los electrofisiólogos, que a partir de las observaciones de Bremer (1935) sobre las preparaciones "encéphale isolé" y "cerveau isolé" y los posteriores trabajos de Moruzzi y Magoun (1949), pensaron que el sueño era el resultado de una disminución de la vigilia, producto de la desaferentación sensorial. Los hallazgos de estos investigadores son de gran valor, pues delimitaron una región comprendida entre los colículos y el bulbo, que juega un papel crucial en la instalación de la vigila y el sueño. También, a partir del trabajo de Hess (1944) quien logró producir el sueño por estimulación eléctrica del tálamo y el hipotálamo posterior, se pensó que el sueño era el producto de la activación de regiones cerebrales específicas.

Por otro lado, Pieron (1913) suponía que el inicio del sueño se debía a la acumulación de factores humorales (Hipnotoxinas). La hipótesis de todos los autores que han seguido esta línea, es que los supuestos factores hipnógenos se acumulan en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo durante la vigilia, hasta alcanzar un nivel depresor de las zonas donde esta se integra. Actualmente, las investigaciones sobre el sueño han sido

* Académico titular. Instituto Mexicano de Psiquiatría.
** Instituto Mexicano de Psiquiatría.

dirigidas bajo ambos puntos de vista, para determinar los probables factores humorales que se cumulan durante la vigilia y que activan las regiones cerebrales donde se integran los componentes electrofisiológicos de los mecanismos del sueño.

Mecanismos del sueño de ondas lentas

Los estudios realizados por Jouvet (Jouvet, 1972), han involucrado dos regiones del tallo cerebral en el control del SOL y del sueño SP. 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. En un principio Jouvet postuló 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 col. (1985) 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 *dorslis* y rafe *centralis*) son los responsables de la instalación del SOL, mientras que los núcleos posteriores (rafe *pontis* y rafe *magnus*) participan en los mecanismos de la instalación del sueño SP (Cespuglio y col, 1979). 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 (Jouvet, 1972).

En estudios más recientes se ha demostrado que la actividad neuronal (Cespuglio y col., 1981) y la actividad serotoninérgica cortical y del núcleo rafe *dorsalis,* medida por medio de la voltametría, alcanzan sus niveles más elevados durante el estado de vigilia y se deprimen o llegan a desaparecer durante el SOL y el SP (Cepspuglio y col., 1981: Crespi y col., 1983; Crespi y Jouvet, 1984). 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 la generación de un factor humoral inductor del sueño, a través de sus conexiones con los núcleos hipotalámicos periventriculares (Jouvet, 1984).

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 (Benedek y col. 1979). Lesiones más restringidas, como la de la región preóptica del hipotálamo, provocan la disminución del SOL y del SP durante varias semanas (Sallanon y col. 1987). Con el registro de la actividad unitaria de la región lateral y media del área preóptica, de la sustancia inominata y el globus palidus ventral, se 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, disminuyendo su descarga nuevamente al iniciase el SP (Szymusiak y McGinty 1987; Ogawas y Kawamura 1988).

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. (1981) 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 SP.

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 SP.

Mecanismos del sueño paradójico o MOR

El sueño SP 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 SP. La destrucción de la región caudal del rafe (núcleo rafe *pontis* y *magnus*) provoca la desaparición casi total del SP,

mientras que el sueño de onda lentas disminuye. Esto indica que las neuronas caudales del rafe participa en los mecanismos preparativos del SP, estas neuronas proyectan sus axones hacia la parte dorsolateral del tegmeno pontino, donde se encuentran estructuras que intervienen en su instalación.

En lo que concierne a los mecanismos de disparo del sueño SP, existen algunos datos farmacológicos que apoyan la participación de las catecolaminas. La disminución de los niveles de catecolaminas cerebrales, mediante la aplicación de Reserpina, provoca un estado de insomnio con abolición del sueño SP durante 24 horas. La administración de DOPA a animales pretratados con reserpina, causa de reinstalación del SP en un tiempo breve (ver Jouvet, 1972).

En otros trabajos experimentales se ha encontrado la participación de mecanismos colinérgicos en la instalación del SP. La inyección local de agentes colinomiméticos en la vecindad del núcleo *locus coeruleus,* en el cuarto ventrículo o en el campo tegmental gigantocelular de la región pontina, induce la instalación y en algunos casos aumenta la duración del SP (Vivaldi y col, 1980; Baghdoyan y col, 1984 a,b).

Recientemente se ha destacado la participación de un factor de naturaleza proteínica en los mecanismos de instalación y mantenimiento del SP. Se ha propuesto que este factor del SP, al igual que el mencionado para el SOL, se secreta a partir del hipotálamo para almacenarse en el líquido cefalorraquídeo o en la sangre y posteriormente poner en marcha los mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos mencionados.

Denoyer y col (1987), han encontrado que la inyección tópica de Triptofano, específicamente en la parte rostral y ventral del hipotálamo, en una región que incluye el área medial preóptica y a la parte rostral del núcleo supraóptico, revierte el insominio provocado por la PCPA y produce un aumento significativo del SP. Este resultado, el hecho de que en los animales en preparación pontina con hipófisis intacta, presentan una cantidad de SP significativamente mayor que la de los animales pontinos hipofisectomizados y el hallazgo de que la administración subcutánea o intraventricular del extracto crudo de hipófisis de buey aumenta el SP en animales hipofisectomizados (Jouvet y col, 1984), han hecho postular a estos auotres que la serotonina, a nivel del hipotálamo, pone en marcha un mecanismo hipotálamo-hipofisiario que genera un factor(es) peptídico, el cual activa los mecanismos pontinos ejecutores del SP. También, se tienen evidencias de que este factor puede estar bajo la influencia inhibitoria de la región posteroventral del hipotálamo, pues su lesión provoca el aumento significativo del SP (Sallanon y col, 1986; Jouvet y col., 1988). Vemos entonces, la probable existencia de dos centros hipotalámicos para la regulación del SP, uno anterior facilitatorio y otro posterior inhibitorio. La participación del hipotálamo posterior en los mecanismos de la vigilia, ha sido propuesta en repetidas ocasiones (ver Moruzzi, 1972).

Chastrette y Cespuglio (1985), 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 ha encontrado que la ACTH (hormona adrenocorticotrófica) provoca un incremento de la vigilia, en cambio la administración de la hormona Desacetil- estimulante del melanocito (Des-α-MSH), derivada de la POMC y a su vez derivada de la ACTH, 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-hipofisiarios que participan en la instalación del SOL y del SP y por otra parte, identifican a dos de ellos. En otras investigaciones se ha encontrado que la administración del polipéptido intestinal vasoactivo (VIH), cuya distribución cerebral incluye al núcleo supraquiasmático y al tallo cerebral, provoca el aumento del SOL y del SP en la rata y también es capaz de revetir la abolición del SP provocado por la administración del PCPA, tanto en la rata (Riou y col, 1982), como en el gato (Drucker-Colín y col, 1984).

En otra serie de experimentos, Jouvet y col., (1988) han hecho evidente que los sistemas hipotalámicos y bulbares encargados de la regulación de la temperatura, participan de manera importante en los mecanismos de instalación del SP. Estos autores encontraron que en gatos sin el eje hipotálamo-hipfisiario, al disminuir la temperatura ambiente y con esto disminuir la temperatura cerebral de los animales, el SP comienza a presentarse de manera cíclica y abundantemente a partir de 35.5°C, alcanzando su mayor cantidad alrededor de los 32°C, desapareciendo por arriba de estas temperaturas. Los autores proponen que los sistemas ponto-bulbares encargados de controlar la vasomotricidad y en especial el núcleo para-giganto-celular (NPGC), juegan un papel importante en los mecanismos de instalación del SP. El NPGC cuenta con abundantes eferencias excitatorias hacia el *locus coeruleus,* cuyas neuronas adrenérgicas tienen una influencia inhibitoria sobre los mecanismos colinérgicos del SP, entonces la inhibición del NPGC, por la disminución de la temperatura ambiente, desfacilitaría al *locus coeruleus* y esto permitiría la activación de los mecanismos colinérgicos del SP.

Los componentes electrofisiológicos del sueño SP han sido divididos en dos, dependiendo de la región

cerebral donde se manifiestan; los componentes ascendentes como la actividad cortical rápida, los movimientos oculares rápidos y la actividad ponto-geníiculo-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 cardiacas y respiratorias.

El origen pontino de los componentes ascendetes y descendentes del SP, 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 SP.

En un principio se consideró a la región dorsolateral de la formación reticular pontina como la responsable de la instalación del SP, 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 SP. Mediante experimentos de lesión se ha mostrado que la región caudal del *locus coeruleus* es la responsable 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 SP. A partir de estos datos experimentales se puede concluir que la mayor parte de las neuronas catecolaminérgicas localizadas en la parte dorsolateral del puente, juegan un papel en los mecanismos generadores del sueño SP (Sakai, 1980) Recientemente, Jones y Webster (1987) además han destacado la importancia de las células colinérgicas del *locus coeruleus* y del núcleo parabrachialis en la instalación y mantenimiento del SP.

Fenómenos tónicos y fásicos del SP

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

Los mecanismos responsables de los fenómenos tónicos del SP 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 SP. Estas células se encuentran distribuídas 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, a través de sus eferencias a la región dorsolateral del hipotálamo, de donde parten fibras que alcanzan vastas regiones corticales. Por otra parte, intervienen en la generación de la atonía muscular, probablemente constituyendo un revelo entre la región caudal del *locus coeruleus* y las astas ventrales de la médula espinal, donde tiene lugar la hiperpolarizaicón de las motoneuronas (Sakai, 1985; Morales y Chase, 1982).

Los mecanismos responsables de los fenómenos fásicos del SP 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 SP, 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 (ver Jouvet, 1972).

Mecanismos de la actividad PGO

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 dió el nombre de actividad fásica ponto-geníiculo-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, a 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 SP 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 (Bizzi y Brooks, 1963; Laurent y col, 1974; Cespuglio y col, 1975).

Durante el SP, 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 fásicos 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 cardiaca. 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 fásico central del SP y se ha propuesto a los mecanismos que los generan, como responsables también de la instalación y mantenimiento de esta fase del sueño (Dement, 1969; Jouvet, 1972; Callaway y col, 1987).

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 conjuntivum* (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 (Sakai, 1985).

Como en el caso de los movimientos oculares, el número diario de potenciales PGO es constante, su frecuencia (aproximadamente 60/minuto) 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 romboencefálicas, mesencefálicas y prosencefálicas, que actuan 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 SP, suprime los potenciales PGO. La estimulación repetida ("kindling") del núcleo dorsal del rafe durante la vigilia, disminuye la amplitud de los potenciales PGO (Fernández-Guardiola y col, 1981) y la aplicación de estímulos auditivos incrementa la frecuencia de estos potenciales (Drucker-Colín y col, 1983).

Mecanismos de las ensoñaciones

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 abordado 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 el 100 % de las ensoñaciones, siendo de menor frecuencia los auditivos y aún más raros los tactiles y olfatorios. Las ensoñaciones además se acompañan de cambios emocionales, de fenómenos alucinatorios, fenómenos mnésicos de tipo personal y conceptual, así como los cambios vegetativos.

La actividad mental que sucede durante las ensoñaciones puede explicarse por la actividad EEG desincronizada del sueño SP, 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.

Existen datos clínicos y experimentales, que apoyan la participación del sistema límbico en los componentes alucinatorios, emocionales, mnésicos y vegetativos de las ensoñaciones. Es bien conocido que en este sistema se integren 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 SP (White y Jacobs, 1975). 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 (Ravagnati y col, 1979). 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 (Hopkins, 1975; Takeuchi y col, 1982).

Calvo y Fernández-Guardiola (1984) y Calvo y col. (1987), encontraron que los potenciales PGO se propagan hacia la circunvolución del cíngulo, el hipocampo y

la amígdala del lóbulo termporal, indicando que estas estructuras límbicas son activadas fásicamente durante el SP. Estos autores también han demostrado que la estimulación eléctrica de la amígdala duante el sueño SP, aumenta la cantidad de los potenciales PGO y de movimientos oculares rápidos, indicando que la amígdala, también modulada 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 huída, la defensa, la furia y el ataque, actuando directamente sobre el tallo cerebral, a través del haz amigdalofugal ventral (Hilton y Zbrozyna, 1963; Hopkins, 1975). Durante el SP, se ha logrado correlacionar la aparición de los potenciales PGO con cambios transitoriso de la frecuencia cardiaca y respiratoria, asimismo, existe una correlación entre los movimientos oculares del SP y varios cambios vegetativos (ver Orem y Barnes, 1980). 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 SP.

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" (Penfiel y Perot, 1963; Brazier, 1966; Fernández-Guardiola, 1977, Halgren y col, 1978). La activación fásica PGO del sistema límbico, pudiera estar relacionada con la integración de los componentes alucinatorios del SP.

Referencias

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953; 118: 273-274.
2. Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW and Hobson JA. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs flowwing cholinergic stimulation of three brainstem regions. Brain Res. 1984b; 306: 39-52.
3. Callaway CW, Lydic R, Baghdoyan HA y Hobson JA. Pontogeniculooccipital waves: Spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. Cell. Mol. Neurobiol. 7: 105-149, 1987.
4. Calvo JM, Badillo S, Morales-Ramírez 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: 22-30.
5. Calvo JM, Fernández-Guardiola A. Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus and hippocampus during REM sleep in the cat. Sleep. 1984; 7: 202-210.
6. Cespuglio R, Gómez ME, Walter E y Jouvet M. Effets dur refroidissement et de la stimulation des noyaux du systeme de raphe sur les etats de vigilance chez le chat. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1979; 47: 289-308.
7. Cespuglio R, Laurent JP y Jouvet M. Etude des relations entre l'activité ponto-géniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous reserpine, Brainr Research, 1975; 83: 319-335.
8. Crespi F, Cespuglio R, Jouvet M. Differentia pulse voltammetry in brain tissue: mapping of the rat serotoninergic raphe nuclei by electrochemical detection of 5-HIAA. Brain Res. 1983; 270: 45-54.
9. Chastrette N, Cespuglio R. Influence of proopiomelanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat. Neruosci. Lett. 1985; 62: 365-370.
10. Fernández-Guardiola A. Reminiscences elicited by electrical stimulation of the temporal lobe in humans. In R. Drucker-Colín and J. L. McGaugh (Eds.), Neurobiology of Sleep and Memory, Academic Press, New York, 1977; pp. 273.
11. Fernández-Guardiola A, Jurado JL, Calvo JM. Repetitive lowintensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. Wada, J.A., ed. Kindling 2. New York: Raven Press; 1981; 123.
12. Halgren E, Walter RD, Cherlos DG y Crandal PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala, Brain, 1978; 101: 83.
13. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. In: M. Jouvet and G. Moruzzi (Eds.), Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Heidelberg: Springer-Verlag; 1972; 166.
14. Jouvet M. Neuromédiateurs et facteurs hypnagogénes. Rev. Neurol. (Paris), 1984; 14: 389-400.
15. Jovet M and Michel F. Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décor- tique et mésencéphalique chronique. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1959; 153; 422-425.
16. Jouvet M, Sastre JP, Buda C, Janin M, Kitahama K, Sallanon M. La pars intermedia de l'hypophyse est-elle responsable du déclenchement du sommeil paradoxal chez le chat pontique avec hypophyse isolee? C. R. Acad. Sci. (Paris), 1984; 299: 883-888.
17. Laurent JP, Cespuglio R and Jouvet M. Delimitation des voies ascendantes de l'activité ponto-géniculo-occipitale chez le chat, Brain Res. 1974; 65: 29-52.
18. Morales FR and Chase MH. Repetitive synaptic potentials responsible for inhibition of spinal cord motoneurons during active sleep. Exp. Neurol., 1982; 78: 471-476.
19. Moruzzi G. The sleep-waking cycle. In: M. Jouvet and G. Moruzzi (Eds.), Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Heidelberg: Springer-Verlag; 1972; 166-307.
20. Orem J, Barnes CHD. Physiology in Sleep. New York: Academic Press; 1980. 347 pp.
21. Ravagnati L, Halgren E, Babb TL and Crandall PH. Activity of human hippocampal formation and amygdala neurons during sleep, Sleep, 1979; 2: 161-173.
22. Sallanon M, Sakai K, Buda C, Puymartin M and Jouvet M. Augmentation du sommei paradoxal induite par l'ijection d'acide iboténique dans l'hypotalamus ventro-lateral postérieur chez le chat. C. R. Acad. Sci. (Paris), 1986 303: 175-179.
23. Sakai K. anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In: D. J. McGinty R. Drucker-Colín, A. Morrison and P. L. Parmeggiani (Eds.), Brain Mechanisms of Sleep, Raven Press, New York, 1985, pp. 111-137.
24. Takeuchi Y, McLean JH and Hopkins DA. Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat, Brain Resaearch. 1982; 239: 583-588.
25. Vivaldi E, McCarley RW and Hobson JA. Evocation of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brainstem. In: J.A. Hobson and M.A.B. Brazir (Eds.). The Reticular Formation Revisited. Raven Press, New York, 1980, pp. 513-529.

III. Tratamiento de los trastornos intrínsecos del sueño

RAFAEL SALIN-PASCUAL*

En la clasificación de los trastornos del sueño de la Association of Sleep Disorders Center (ASDC)[1] se consideran cuatro grupos de alteraciones: trastornos para iniciar y mantener el sueño, trastornos por somnolencia excesiva diurna, trastornos del ciclo sueño vigilia y disfunciones asociadas con el sueño en general o estadios del mismo en particular ocasionadas por despertares parcicales (parasomnias). En este trabajo me referiré a dos ejemplos de lo anteriormente expuesto, por un lado el insomnio crónico o psicofisiológico y por otro lado la narcolepsia. En ambos casos haré hincapié sobre las consideraciones terapéuticas.

Tratamiento de los trastornos para iniciar y mantener el sueño (tims) de tipo psicofisiológico (insomnio crónico)

Se calcula que en los E.U.A., cercad del 35 por ciento de las personas tienen dificultad para iniciar y mantener su sueño.[2] Uno de los avances es detectar la existencia de un grupo de eventos que dan como resultado final insomnio, (Cuadro I). En el caso de los TIMS psicofisiológicos existe mecanismos de activación de los sistemas del despertar, que impiden iniciar el sueño o que éste sea fragmentado y superficial.[2] El enfermo desarrolla actitudes anormales con respecto a su dormitorio y, más concretamente, a la cama. Hace un esfuerzo intenso por iniciar su sueño pero conforme transcurre la noche, el enfermo se va sintiendo cada vez más ansioso y enojado consigo mismo. En cambio relata episodios de sueño diurno, sobre todo cuando no se esfuerza en dormir, v.g. sentado, viendo el televisor. En fin, sus actividades diarias se centran en el síntoma insomnio.[2]

Como en todas las áreas de la medicina es requisito previo el efectuar un diagnóstico apropiado antes del tratamiento. Para el caso de las alteraciones del sueño existen dos tipo de procedimientos diagnósticos: los clínicos y el laboratorio de sueño.

Los procedimientos clínicos incluyen historia clínica centrada en la semiología del sueño, con interrogatorio indirecto al compañero de cama o habitación. Un diario de sueño en donde se anotan los eventos relacionados con el sueño y la vigilia puede ser de gran utilidad y debe consignar algunos aspectos como las horas de ir a la cama, de iniciar el sueño y del despertar matutino, el número de despertares nocturnos, y sudoración aproximada, las siestas durante el día, así como el nivel de energía diurno y la calidad del sueño. También anotarán eventos especiales en la esfera de las relaciones interpersonales, ingesta de café, refresco de cola, té, medicamentos no prescritos, etc. Este tipo de diario de sueño sera de gran utilidad tanto en las condiciones basales como una vez que se han implementado las estrategias terapéuticas.[2]

Los estudios polisomnográficos del paciente con insomnio psicofisiológico quedan restringidos a las siguientes situaciones: cuando se quiere corroborar el tiempo total del sueño; cuando se piense en algunas alteraciones del sueño detectadas por el interrogatorio clínico como apnea del sueño o actividad epiléptica durante el sueño, etc, y en el síndrome de las piernas

Cuadro I

Trastornos para iniciar y mantener el sueño (TIMS)

1. Psicofisiológicos
   a. Reactivos o situacionales.
   b. Persistentes.
2. TIMS en alteraciones psiquiátricas
   a. Alteraciones de la personalidad.
   b. Alteraciones afectivas.
   c. Otras psicosis funcionales.
3. TIMS relacionados con
   a. Tolerancia o supresión de medicamentos depresores del SNC.
   b. Uso sostenido de sustancias estimulantes del SNC.
   c. Uso sostenido o supresión de otro tipo de medicamentos.
   d. Alcoholismo crónico.
4. TIMS y alteraciones respiratorias agravadas por el sueño
   a. Síndrome de apnea del sueño.
   b. Síndrome de hipoventilación alveolar.
5. TIMS con mioclonus y síndrome de "piernas inquietas"
6. TIMS con otras situaciones médicas. tóxicas o ambientales
7. TIMS de inicio en la infancia
8. TIMS asociados a condiciones atípicas
   a. Interrupciones.
   b. Características repetidas del sueño.
   c. Inespecíficas.

* Instituto Mexicano de Psiquiatría.

inquietas.[2]

El tratamiento de los TIMS psicofisiológicos se puede dividir en estrategias farmacológicas y no farmacológicas.[3] Entre las primeras hay tres familias de agentes farmacológicos; barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos-no benzodiazepínicos y benzodiazepinas.

Los barbitúricos se utilizaron ampliamente como sedantes e hipnóticos hasta el advenimiento de las benzodiazepinas. Se dejaron de emplear entre otros factores por el abuso, sus interacciones con el alcohol y por ser estimulantes del sistema microsomal hepático, lo cual modifica la farmacocinética de numerosos medicamentos.[3] Sin embargo algunos como el secobarbital, el amobarbital, y el pentobarbital algunos por considerárseles vida media de eliminación entre corta e intermedia (14 a 48 h).[3]

Los hipnóticos no barbitúricos y no benzodiazepínicos son un grupo heterogéneo que incluye hidrato de cloral, metacualona, glutamina y metripilón. La mayoría son tóxicos a sobredosis aguda, propiedad que aumenta cuando se combina con alcohol. También se ha reportado que estimulan al sistema microsomal oxidante hepático.[2]

Inicialmente las benzodiazepinas se usaron como ansiolíticos. En la década de los sesenta aparecieron el clorodiacepóxido y el diacepám. Después siguieron las benzodiacepinas con efecto hipnótico; las más utilizadas son el flurazepam, el temazepam y el triazolam. Estos psicofármacos se toleran mejor que los hipnóticos antes mencionados, por ejemplo, no hay reportes de abuso y el margen entre la dosis terapéutica y la dosis letal es muy amplio, lo cual hace de estos medicamentos "a prueba de suicidios". No estimulan el sistema microsomal hepático aunque se debe recordar que en parte su metabolismo tiene lugar en el hígado y que muchos de sus catabolitos siguen siendo farmacológicamente activos durante más tiempo que la vida media de la droga original.[3]

En diversos estudios clínicos se ha demostrado que el fluracepám produce mejoría clínica hasta por 4 semanas. Esto se ha corroborado mediante registros polisomnográficos. Estos documentan disminución en el número de despertares durante la noche, lo cual lleva a incrementar la calidad del sueño. Sin embargo no se ha podido documentar que acorten la latencia para iniciar el sueño, por lo que como hipnótico quedará restringido al insomnio cuyas características semiológicas los requieran fármacos con acción intermedia o terminal (de la segunda parte de la noche), y por periodos no mayores a cinco semanas.[3] Uno de los catabolitos del flurazepám, el alkilflurazepám, tiene 36 h de vida media y esto explica la sedación diurna que a dosis repetidas genera este medicamento.[3]

El efecto benéfico del temazepám se ha documentado polisomnográficamente hasta por cinco semanas. A semejanza del flurazepám, tiene efectos sobre el sueño documentado polisomnográficamente, mejora su eficiencia y afecta la latencia.[4] El triazolam es la triazolobenzodiacepina; produce acortamiento significativo de la latencia al sueño, así como aumento en el tiempo total de mismo; su vida media es corta (4 a 6 hr.), y con el tiempo llega a producir insomnios intermedios o terminales. Por lo tanto, este medicamento se recomienda a dosis bajas y sólo transitoriamente.[5]

Efectos colaterales

La sedación diurna es un efecto colateral de la mayoría de los hipnóticos. Se explica por acumulación del medicamento principal y sus catabolitos activos. Este efecto es patente con las tres benzodiacepina hipnóticas mencionadas previamente pero tiene que ver con la dosis administrada. Por ello se recomienda utilizar dosis terapéuticas mínimas.[6]

Alteraciones de la memoria. Comparado con fluracepám y temacepám, el triazolám produce alteraciones de la memoria en mayor grado. Las manifestaciones clínicas más comunes son los episodios de amnesia anterógrada.[7] Estos mismos efectos se han observado con otras benzodiazepinas que aunque no sean las de elección se utilizan como hipnóticos, tal es el caso de medazolám y flunitracepam, por otro lado útiles porque tienen vida media de eliminación ultracorta e intermedia respectivamente.[8,9]

Insomnio y ansiedad matutinos. El triazolám produce insomnio y ansiedad matutinos a dosis de 0.5 mg en ingesta nocturna, esto se explica por su corta vida media de eliminación.[10] La supresión brusca de benzodiazepinas, puede generar insomnio e incluso propiciar el sostener la ingesta por más tiempo del recomendado. Este efecto se presenta con temacepám y triazolám mientras que no se ha observado con flurazepám, el cual tiene mayor vida media de eliminación.[11]

Además de los recursos psicofarmacológicos, las estrategias no-farmacológicas son de gran utilidad. Estas comprenden medidas generales de higiene de sueño, psicoterapia breve para los problemas asociados a este tipo de insomnio y terapia conductual. En la psicoterpia breve se formulan objetivos concretos como identificar patrones de sueño vigilia alterados, reducir la ganancia secundaria, romper el círculo vicioso que se establece entre la hora de ir a dormir y los intentos fallidos de lograr el sueño, dilucidar mencanismos dinámicos reprimidos, y detectar fuentes de estrés y otro tipo de

situaciones psicopatológicas.[12]

Por otro lado, el abordaje conductual incluye ejercicios de relajación, incrementa la asociación cama-sueño, y reforzar la habilidad para que el paciente permanezca despierto o dormido.[12] Respecto al último punto hemos estudiado de forma abierta algunos casos de insomnio psicofisiológico en nuestro laboratorio haciendo un manejo mixto con privaciones parciales de sueño y flurazepam por razón necesaria (PRN). La figura 1 muestra la gráfica lograda con los datos del diario de sueño de un hombre de 59 años de edad con insomnio psicofisiológico, tratado con restricción de sueño, flurazepam y modificación de sus hábitos de sueño que tuvo buenos resultados.

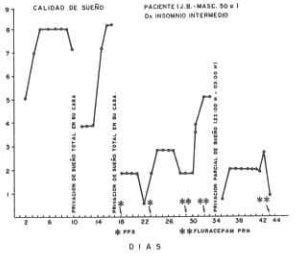


Figura 1. Se graficó en el eje de las ordenadas la calidad del sueño nocturno, evaluado mediante un diario de sueño (A mayor puntuación, menor calidad de sueño). En el otro eje se muestran los días de tratamiento. Se utilizó una combinación de privación total (PTS) y parcial del sueño (PPS). También se empleó la toma de fluracepám (15 mg) por razón necesaria (PRN). Se observó una mejoría gradual en la calidad de sueño nocturno.

Trastornos por somnolencia excesiva diurna (TSED); la narcolepsia

La narcolepsia es sólo una variante, de los TSED, enumerados en el cuadro II. Sin embargo dicho en forma más precisa es una alteración por inestabilidad para mantener un estado de conciencia. Así mientras el paciente está en vigilia experimenta frecuentes irrupciones de sueño con movimientos oculares rápidos (SMOR); en cambio cuando duerme sufre fragmentación del SMOR.[13] Por tanto, la enfermedad comprende alteraciones diurnas y nocturnas. La narcolepsia se describió en 1881 por Gelineau.[14] El primer síntoma puede ser somnolencia diurna en forma de ataque de sueño aunque algunos pacientes inician con cataplexia.[15] El ataque de sueño consiste en una necesidad imperiosa

Cuadro II

Trastornos por somnolencia excesiva diurna (TSED)

1. TSED psicofisiológico
   a. Reactivos o situacionales.
   b. Persistentes.
2. TSED en alteraciones psiquiátricas
   a. Alteraciones afectivas.
   b. Otras psicosis funcionales.
3. TSED relacionados con drogas o alcohol
   a. Tolerancia y supresión de estimulantes del SNC.
   b. Uso sostenido de depresores del SNC.
4. TSED y alteraciones respiratorias agravadas por el sueño
   a. Síndrome TSED por apnea del sueño.
   b. Síndrome de TSED por hipoventilación alveolar.
5. TSED con mioclonos nocturno y síndrome de "piernas inquietas"
6. Narcolepsia
7. Hipersomnolencia idiopática del SNC
8. TSED asociado con otras situaciones médicas, tóxicas y ambientales
9. TSED asociado con otras condiciones
   a. Síndrome TSED intermitente.
      - Síndrome de Klein-Levin.
      - Síndrome asociado al ciclo menstrual.
   b. Sueño insuficiente.
   c. Embriaguez del sueño.
   d. Inespecíficas.

por dormir y cuando se consigue hacerlo dura entre 15 y 20 min, y sensación de alivio al despertar.

Es común que si el paciente se abstiene sobreviene somnolencia diurna excesiva también llamada "borrachera de sueño".[13] La cataplexia es hipotonia muscular súbita, localizada a un grupo de músculos o generalizada. El fenómeno se dispara por emociones así como risas y sobresaltos. Estos dos momentos clínicos se conocen como síntomas primarios de narcolepsia, mientras que las alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas, las parálisis de sueño, los automatismos y las distimias, se consideran síntomas agregados.[13]

Las alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas son manifestaciones muy intensas de la actividad onírica que se presentan al inicio o al final de sueño. La parálisis del sueño se caracteriza por una incapacidad de movimientos en la transición del sueño a la vigilia y visceversa. Los automatismos del narcoléptico, son similares a los epilépticos por lo que el diagnóstico

diferencial es obligado. Finalmente, es frecuente que el narcoléptico presente cuadros depresivos que pueden oscilar desde una distimia hasta un cuadro depresivo mayor. Esto se puede deber a factores ambientales, y a que las características de la enfermedad dificultan las relaciones interpersonales, pero por otro lado pueden estar relacionadas con eventos neurobiológicos comunes entre narcolepsia y depresión mayor.[13]. Además de las manifestaciones clínicas ya mencionadas se han reportado alteraciones del sueño nocturno de los narcolépticos que incluyen: acortamiento de la latencia para iniciar el sueño: aumento del estadio I y disminución de los estadios III y IV (sueño delta); aumento del número de movimientos corporales durante la noche; inicio del sueño en estadio SMOR; fragmentación del SMOR; alteraciones en la periodicidad de los ciclos SMOR y sueño sin movimientos oculares rápidos (SN o MOR); movimientos oculares rápidos fuera del SMOR (por ejemplo en estadio II del sueño). Todos estos datos permiten distinguir narcolepsia de otro tipo de hipersomnias, como ha sido reportado por nosotros.[13]

Los síntomas de la narcolepsia usualmente aparecen entre los 10 y 20 años de edad, 5 por ciento de los casos aparecen antes de los diez y 25 por ciento después de los veinte.[15] Se calcula que en los E.U.A., existen 250 000 narcolépticos.[16] También hay evidencia de herencia en este trastorno, aunque el patron hereditario en seres humanos aún no esté claramente definido.[16] Recientemente se han descubierto ciertos antígenos de histocompatibilidad linfocitarios (HLA) probablemente asociados con la narcolepsia.[16] A nivel neurobioquímico se sabe que existen alteraciones por lo menos en tres sistemas de neurotransmisión: acetilcolina, norepinefrina y dopamina. Es el caso de la acetilcolina se ha observado que los perros narcolépticos poseen un exceso de receptores muscarínicos del tipo M2 en comparación con perros no narcolépticos de la misma raza y edad, lo anterior parece estar relacionado con una disminución en los mecanismos de liberación de este neurotransmisor,[16] por otro lado, en estudios de líquido cefalorraquídeo de la cisterna magna, se encontró una disminución de los catabolitos de la norepinefrina y de la dopamina. Sin embargo en estudios en los que se han utilizado homogenados de encéfalos de perros narcolépticos, se ha observado aumento en el contenido de los mismos neurotransmisores en el interior de las neuronas.[16] Lo anterior lleva a suponer que existe un problema en la liberación de este tipo de sustancias y que entonces este puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la narcolepsia.

Además de los datos clínicos referidos el diagnóstico de esta enfermedad se hace con auxilio del laboratorio de sueño, para lo cual se utiliza la prueba de latencias múltiples a sueño (PLMS). Este es un procedimiento en el cual se permite tomar cuatro siestas de 30 min con espacios de 90 min. El registro polisomnográfico se toma durante todo el tiempo, por lo que estudia latencia a sueño y latencia a SMOR. Si una persona tiene una latencia a sueño en por lo menos dos siestas de menos de 10 min, se diagnostica hipersomnia; en dos siestas si presenta una latencia a SMOR menor de 5 min (tomando desde el inicio del sueño), el diagnóstico es compatible con narcolepsia.[13]

El tratamiento incluye estimulantes del sistema nervioso central, antidpresivos tricíclicos, inhibidores de las monoamino-oxidasas, agonistas y antogonistas serotoninérigicos y el gama hidroxibutirato. También se han propuesto medidas generales de higiene del sueño y siestas diurnas programadas.[17]

Entre los medicamentos estimulantes se emplean sulfato de anfetamina y metilfenidato,[17,18] así como pemolina porque su vida media es más larga que la de las anfetmainas.[17] También se reportan buenos resultados con mazindol.[18] Estos medicamentos son útiles para el manejo de los síntomas primarios y al parecer todos comparten las propiedades de supresores del SMOR.[18] Algunas complicaciones de su uso son abuso de estimulantes, insomnio, incremento "paradójico" de la somnolencia, baja de peso y ansiedad.[18] Cuando se prescriben anfetaminas a mujeres lactando, se concentran más en la leche materna que en el plasma (3 a 7).[16] También se refiere que al suprimir las anfetaminas aparecen síntomas de depresión mayor.[17]

Los antidepresivos tricíclos tal vez son los medicamentos más empleados para el manejo de síntomas auxiliares en tanto que son relativamente inefectivos en los ataques del sueño. La imipramina y la clorimipramina son los más usados para tratar la narcolepsia.[16] En nuestro laboratorio tratamos seis pacientes narcolépticos; todos presentaban ataques de sueño como dato clínico principal y sólo cuatro cataplexia simultáneamente. En la figura 2 se muestra mejoría de los ataques de sueño y la cataplexia en los pacientes que recibieron protriptilina 20 a 40 mgr diarios (reporte aún no publicado). La protriptilina es una antidepresivo tricíclico, inhibidor de la recaptura de la norepinefrina,[16] con pocos efectos colinérgicos y bien tolerado. Sin embargo, algunos síntomas secundarios como alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas y parálisis del sueño no sólo desaparecieron sino que en algunos casos aumentaron. Los efectos colaterales se centran en el efecto anticolinérgico como visión borrosa, sequedad de boca, constipación, dificultades para la micción y en algunos hombres impotencia.

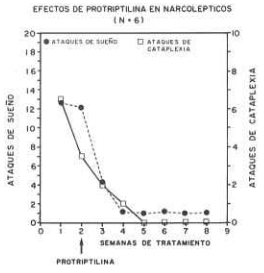
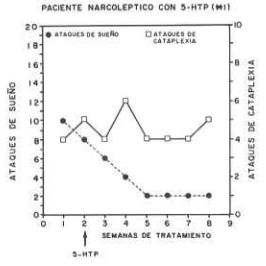


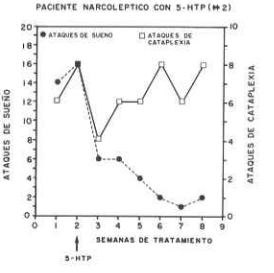
Figura 2. Se graficó la frecuencia semanal de ataques de sueño y cataplexia, en 6 enfermos con narcolepsia. Se observó una disminución de la frecuencia de aparición de ambos fenómenos. Los pacientes no mejoraron su calidad de sueño nocturno.

Wyatt et al,[19] le administraron fenelzina, un inhibidor de las monoamino oxidasa 60 a 90 mg/24 hr durante un año, a siete pacientes narcolépticos refractarios a los tratamientos convencionales. Reportaron buena respuesta global a pesar de que los pacientes persistieron con cierta somnolencia diurna.

Otro grupo de fármacos útiles para el tratamiento de la narcolepsia son los agonistas y antagonistas serotoninérgicos. Wyler, Wilkus y Troupin[20] le administraron metisergida (un bloqueador de receptores serotoninérgicos), a cuatro narcolépticos. En los cuatro pacientes disminuyeron los ataques de sueño pero persistió la cataplexia. Con L-triptófano y 5 hidroxitriptófano se observó ligero efecto benéfico.[21] Nosotros le administramos 5 hidroxitriptófano a dos pacientes en estudio abierto 600 mg/24 hr. Los efectos se evaluaron mediante el diario de sueño. En ambos hubo reducción en la frecuencia de los ataques de sueño concomitante a un aumento en la calidad del sueño nocturno, pero no se observaron cambios en la frecuencia de los ataques semanales de cataplexia, figuras 3 y 4, datos anún no publicados.

El gama hidroxibutirato (GHB) se ha propuesto como útil en la somnolencia excesiva y en los ataques de sueño de los enfermos con narcolepsia, aunque también existen reportes favorables acerca de su efecto sobre la cataplexia, pero esto aún es motivo de controversia.[22] y el mecanismo de acción del fármaco permanece desconocido.





Figuras 3 y 4. Se muestran dos pacientes con narcolepsia que recibieron un precursor de la serotonina, el 5 hidroxi-indolacético (5-HTP)-600 mg/24 h. Se observó disminución en la frecuencia de ataques de sueño con mejoría en la calidad del sueño nocturno.

La clonidina, un antihipertensivo, agonista de los receptores alfa-dos presinápticos, también lo probamos en dos enfermos, ambos con buenos resultados a pesar de que el efecto supresor del SMOR es transitorio y de cierta tolerancia. El efecto clínico benéfico persistió, por lo cual se propone que las estrategias terapéuticas en la narcolepsia no han de suprimir necesariamente el SMOR.[23]

Además de las medidas psicofarmacológicas se recomiendan las de higiene y hábitos de sueño. Se deberá de informar al paciente, a sus familiares y aún a sus jefes y maestros del tipo de enfermedad que aqueja al paciente con objeto de aminorar el impacto psicosocial. Final-

mente, algunos enfermos pueden controlar los ataques de sueño mediante siestas programadas limitadas mediante un reloj. El manejo integral del enfermo en sus esferas biopsicosocial promete mejor eficacia no sólo por cuanto a los trastornos del sueño sino en la práctica médica en general.

Referencias

1. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Association of sleep disorders centers. Sleep, 1979: 21: 1.
2. Mendelson WB. Human sleep: research and clinical care. New York: Plenum Press, 1987: 81.
3. Mendelson WB. The use and missuse of sleeping pills. A clinical guide. New York: Plenum Press, 1980: 1.
4. Mitler M, Phillips RL, Billiard M. Long-term effectiveness of temazepam 30 mg HS on chronic insomniacs. Sleep Res 1975, 4: 109.
5. Kales A, Kales J, Bixler EO y cols. Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate term effectiveness. J Clin Pharmacol 1976; 16: 399.
6. Greenblatt DJ, Divall M, Abernethy DR y cols. Benzodiazepine hypnotics: Kinetic and therapeutic options. Sleep 1982; 5: S18.
7. Roth T, Hartse KM, Saab PG y cols. The effects of flurazepam lorazepam, trizolam on sleep and memory. Pshychopharmacology 1980; 70: 231.
8. Vogel GW, Vogel F. Effect of midazolam on sleep of insomniacs. Br J Clin Pharmacol 1983: 16 (Suppl 1): 103.
9. Breimer DD, Jochemesen R. Pharmacokinetics of hypnotic drugs. En: Wheatley D, ed. Psychopharmacology of sleep. New York: Raven Press, 1981: 185.
10. Kales A, Soldatos CR, Bixler EQ, Kales JD. Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. Science 1983; 1120: 95.
11. Morgan K, Oswald I. Anxiety caused by a short-life hypnotic. Br Med J 1982; 284: 942.
12. Kales A, Kales J. Evaluation and treatment of insomnia. New York, Oxford, 1984: 214.
13. Salin-Pascual RJ, Granados-Fuentes D, Galicia-Polo L. Características polisomnográficas de enfermos narcolépticos comparadas con las de otro tipo de hipersomnias. Salud Mental 1988; 11: 15.
14. Gelineau J. De la narcolepsie. Gazette de l'Hopital 1880; 56: 626.
15. Kales A, Cadieux RJ, Soldatos CR y cols. Narcolepsy-Cartaplexy: I Clinical and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 1982; 39: 164.
16. Mendelson WB. Human sleep: research and clinical care. New York: Planum Press, 1987: 221.
17. Guilleminault C, Carskadon M, Dement WC. On the treatment of rapid eye movement narcolepsy. Arch Neurol 1974; 30: 90.
18. Salin-Pascual RJ, De la Fuente JR. Avances en el manejo psicofarmacológico del paciente narcoléptico. Acta psiquiat psicol Amer lat. 1985; 31: 62.
19. Wyatt RJ, Fram DH, Buchbinder R, Snider F. Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine oxidase inhibitor. N Engl J Med 1971; 285; 987.
20. Wyler AR, Wilkus RJ, Troupin AS. Methysergide in the treatment of narcolepsy. Arch Neurol 1975; 32: 265.
21. Autret A, Minz T, Beillevaire T y cols. Clinical and polygraphic effects of d.5-HTP on narcolepsy-cataplexy. Biomedicine 1977; 27: 200.
22. Mamelak M, Escrim JM, Stokan O. The effects of gamma-hydroxybutyrate on sleep. Biol Psychiatry 1977; 12; 273.
23. Salin-Pascual RJ, De la Fuente JR, Fernández-Guardiola A. Effect of clonidine in narcolepsy. J Clin Psychiatry 1985; 46: 528.

IV. Apnea del sueño

MARIO SHKUROVICH
J. GUILLERMO CORNEJO

La apnea del sueño (AS) es un tipo trastorno de la respiración que ocurre durante el sueño, de diagnóstico sencillo. Se define como el cesar del flujo de aire en nariz y boca durante cuando menos diez segundos.[1] Con esta enfermedad, los pacientes literalmente dejan de respirar cuando se duermen y su sueño se hace más ligero cuando la respiración reaparece después de un lapso que varía entre 10 y 180 segundos o bien cuando el paciente despierta. A pesar de que lo hacen repetidamente durante la noche los pacientes normalmente no perciben las apneas. Los episodios de apnea pueden durar desde minutos hasta horas, alternándose con períodos de sueño aparentemente normal.

Las apneas se ven en toda edades y condición e interesan a gran parte de la población. Sin embargo, prevalencia e incidencia son desconocidas.

Regulación de la respiración y relación con el sueño

El sueño tiene importantes relaciones con la respiración por diferentes causas. Durante el sueño se reorganiza el control respitatorio pues mientras que en vigilia la función respiratoria depende de dos sistemas, uno central y otro reflejo merced a quimioreceptores y receptores pulmonares sensibles al estiramiento, durante el sueño NMOR la respiración depende principalmente de reflejos y durante el sueño MOR depende sólo del control central.[2] Esta situación provoca una respiración regular durante el sueño NMOR y un patrón irregular durante el sueño MOR, llevando a una mayor vulnerabilidad del control respiratorio.[3]

Otra relación importante es la disminución del tono muscular durante el sueño. Los músculos faríngeos mantienen la permeabilidad de las vías aéreas superiores para reforzar el efecto de succión causado por la presión inspiratoria. Estos músculos tienen una actividad cíclica relacionada con la actividad respiratoria y su actividad electromiográfica aumenta durante la inspiración y disminuye durante el sueño, especialmente durante el sueño MOR. El decremento en el tono de estos músculos lleva a un colapso de las vías aéreas. En la posición supina, el geniogloso evita que la lengua caiga hacia la pared posterior de la faringe. Su relajación puede llevar a una obstrucción de la vía aéreas superiores.

Mario Shkurovich. Servicio de Neurofisiología clínica. Hospital ABC.
J. Guillermo Cornejo. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

La respiración irregular característica del sueño MOR no resulta de variaciones en los quimioreceptores ni de variaciones vagales o torácicas sino que parece depender de procesos propios del sueño MOR. Se ha demostrado, por ejemplo, que la actividad de neuronas respiratorias medulares durante el sueño MOR está positivamente relacionada con la densidad de las ondas pontogenículooccipitales (PGO).[4]

El despertar como un mecanismo de defensa

El despertar es el mecanismo de defensa más importante. En este caso el término "despertar", no describe un estado de plena conciencia, sino excitación o estimulación de un sistema no específico, el sistema reticular ascendente. La estimulación de este sistema puede variar de intensidad y producir una gran variedad de efectos, desde un despertar completo hasta un cambio leve en el nivel de actividad del sistema nervioso autónomo. Estas respuestas pueden reflejar cambios respiratorios, cardíacos o en el EEG.

Los cambios en el EEG pueden ser de despertar o estar limitados a ondas lentas de gran amplitud, ritmo teta, aparción de complejos K o ritmo alfa en C3 y C4, todos indicativos de cambio de estadio 3-4 de sueño NMOR estadio 1-2. En los niños se producen descargas súbitas con ondas de gran amplitud.

La respuesta del despertar se asocia con muchos cambios del sistema nervioso autónomo. Todos ellos se pueden identificar fácilmente en un registro poligráfico y emplearse como índices del despertar. Tales cambios son taquicardia, variaciones de amplitud en el pulso de los dedos, taquipnea y en la reacción electrodérmica. Estas reaccioens pueden tener distintas expresiones individuales.[1]

Cuando este fenómeno se vuelve muy frecuente, puede llevar problemas tales como fragmentación de sueño, despertar completo, privación de sueño, fatiga y somnolencia. Como normalmente los pacientes no están concientes de su problema de sueño, tales síntomas los llevan a ver al médico.

Clasificación de las apneas de sueño

Se obervan tres tipos de apnea del sueño: La apnea central, definida como falta de esfuerzo respiratorio: aún cuando la vía aérea permanezca abierta, el flujo del aire cesa y el diafragma no se mueve. La apena obstructiva, donde se involucra el colapso de las vías aéreas superiores; esfuerzo respiratorio persiste, pero no hay intercambio gaseoso y las apneas mixtas que constituyen una mezcla de las dos anteriores.

Usualmente existe una serie de complicaciones asociada a la apnea severa. Algunas de ellas pueden ser las derivadas del esfuerzo para continuar respirando a pesar de la obstrucción en las vías aéreas, otras por la hipoxemia crónica asociada a la apnea.

Durante los períodos de apnea los pacientes pueden tener elevación de la presión arterial y desarrollar consecuentemente hipertensión arterial. De la misma similar se relacionan apnea y diversas arritmias, arritmia sinusal, bloqueo cardíaco, taquicardia ventricular y asistolia súbita.[5]

Se debe señalar que aunque con poca frecuencia adultos normales tienen periodos de apnea. Son más frecuentes en varones que en mujeres premenopáusicas y en ancianos que en jóvenes; se observan principalmente en el sueño MOR y en la fase I del sueño NMOR y son predominantemente de origen central. El límite entre la normalidad y la patología es un tema controvertido. Se ha sugerido que un número de cinco episodios por hora de sueño constituye el límite superior para la normalidad, pero algunas personas pueden presentar más períodos sin sufrir síntomas importantes.

Se desconoce la frecuencia del síndrome de apnea durante el sueño aunque los diversos estudios señalan una incidencia de 0.99 a 1.26 por ciento, lo cual indica que es un problema de salud bastante común.[6,7]

Los síntomas más frecuentes son fatiga, latitud y, en casos avanzados somnolencia. Otros se refieren deterioro de la memoria y el sentido común, particularmente por las mañanas. La fragmentación del sueño y las alteraciones hemodinámicas pueden generar cambios en la personalidad, ansiedad, depresión, cefaleas matutinas y también se han mencionado dificultades en la erección y eyaculación. Los otros miembros de la familia refieren ronquidos intercalados con resoplidos y períodos de silencio, sueño inquieto, sonambulismo y enuresis nocturna.

Los pacientes con apnea central sufren principalmente dificultad para mantener el sueño y despertares frecuentes durante la noche con frecuencia mencionan depresión y disminución de la líbido. Su constitución física por lo general es normal a diferencia del paciente con apnea obstructiva, quien casi siempre es obeso.

Por razones aún inexplicables, la apnea central ocurre comunmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción nasal y procedimientos neurológicos como encefalitis, tumor del tallo cerebral y cordotomía cervical. Es importante señalar que la apnea central se agrava bajo efecto de fármacos depresores del sistema nervioso central, hipnóticos, alcohol, etc.

Síndrome de hipoventilación central congénita

Este síndrome ocurre durante el período neonatal y se ve frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos. Los síntomas iniciales son cianosis, apnea y convulsiones. En algunos casos se presenta distensión abdominal.

En todos los casos se demostraron diferencias importantes en los valores de $PaCO_2$ entre la vigilia y el sueño, siendo siempre anormal durante la vigilia. La respiración es irregular pero muestra hallazgos normales durante el sueño MOR pero el número de pausas respiratorias y la disminución en la presión esofágica es mayor que en la población normal. Se ha reportado que la hipoventilación está directamente relacionada con el sueño NMOR. Puede ocurrir una moderada hipoventilación en el sueño MOR que lleva a despertar.

Algunos infantes pueden tener estridor durante el sueño por lo que se deben considerar la presencia de obstrucciones en las vías aéreas. Se han reportado casos en los cuales se requirió de traqueostomía para resolver el problema.

Ante la sospecha de este síndrome, se deben valorar las funciones del sistema nervioso autónomo durante el sueño y la vigilia. Algunos datos indican que esta enfermedad está relacionada con la enfermedad de Hirschsprung y ganglioneuroblastoma, por lo que se han de investigar estas enfermedades también.

Hipoventilación central alveolar

Los pacientes con este síndrome presentan hipercapnia e hipoxemia, las cuales pueden estar presentes durante la vigilia, pero son más severas durante el sueño; apnea del sueño asociada a paros respiratorios; insuficiencia cardiaca congestiva; hipertensión pulmonar; policitemia. Normalmente el diagnóstico se hace después de una crisis con paro respiratorio o alguna crisis epilética. Se ha observado después de encefalitis o accidentes y traumas craneoencefálicos. Una variante del síndrome ocurre en enfermos de poliomielitis -principalmente con compromiso bulbar- y que desarrollan somnolencia excesiva. Se ha demostrado que los pacientes con este síndrome pueden tener algun problema de obstrucción de las vías aéreas y se ha observado una asociación con alguno de los tres tipos de apnea.

Problemas asociados con lesiones de cráneo y cuello

Las lesiones de cráneo y cuello pueden ocasionar hipoxemia y apnea por lesiones localizadas aunque no haya fractura. Se han referido pacientes con lesiones del tallo cerebral, trauma de vértebras cervicales o hernia cervical.

La causa de la apnea consecutiva al trauma cráneoencefálico no es conocida y su recuperación no es común. El pronóstico es variable. En algunos casos la incapacidad respiratoria es permanente y requiere traqueostomía.

Apnea del sueño en la infancia

Se define como apnea el cese de la respiración durante 20 segundos o aún durante menos tiempo si se acompaña de signos de asfixia aguda como cianosis o bradicardia. Puede ser un síntoma de entidades diversas como meningitis bacteriana o septicemia aunque en una gran cantidad de pacientes no se puede indentificar ningún padecimiento.

Se han descrito varios síndromes que se tratarán brevemente. Cabe señalar que aún cuando a la apnea infantil comunmente se denomina apnea durante el sueño, en varios síndromes puede ocurrir aún cuando el niño esté despierto.

Apnea de la premadurez, descrita por Still en 1923. Aparece en lactantes prematuros de peso casi siempre inferior a los 1000 g. Se relaciona con la madurez del lactante y puede aparecer varias veces en una hora. La frecuencia de los lapsos de apnea disminuyen a las dos o tres semanas de edad y casi siempre desaparecen cuando se alcanzan las 40 semanas de edad.

La del prematuro se considera apnea mixta, se acompaña de un rápido descenso de la frecuencia cardiaca y cianosis. Normalmente la vía aérea se restablece de manera espontánea. En caso contrario se puede estimular mediante frotamiento o palmadas suaves o, en casos extremos, por reanimación cardiopulmonar. Los estímulos nocivos, la flexión de la cabeza, la regurgitación y el hipo parecen desencadenar los episodios de apnea. Como factores predisponentes mencionan infecciones respiratorias, anemia, sepsis y enterocolitis necrosante.

Para tratarlas se deben eliminar los factores predisponentes. La teofilina y la cafeína reducen la frecuencia y la intensidad de los síntomas en la mayor parte de los casos. Cuando la teofilina no tiene efecto, se puede colocar al paciente en una cama de agua oscilatoria. El pronóstico es bueno.

Apnea consecutiva a vías aéreas superior estrecha. Su fisiopatología parece similar a la sugerida para la apnea obstructiva de los adultos. Los pacientes pueden nacer sintomáticos si tienen un defecto congénito como la estenosis coanal. Cuando sobreviene después de uno o dos años es por algún padecimiento adquirido como obesidad o crecimiento adenoideo.

Los episodios de obstrucción completa se presentan

junto con obstrucciones parciales, denominadas hipopneas. Estos fenómenos y los ronquidos parecen tener un mecanismo fisiopatológico similar. Es frecuente obtener historia de ronquidos sonoros en los lactantes con este tipo de apnea.

Los síntomas parecen empeorar por diversos factores como posición, hipertrofia de amigdalas o adenoides. Los lactantes micrognáticos con este síndrome están en peligro de muerte súbita.

El tratamiento se encamina a eliminar quirúrgicamente la causa. Si ello no es posible, se puede practicar intubación nasofaringea.

Síndrome congénito de hipoventilación. Es un trastorno poco común, caracterizado por hipoventilación manifiesta y apena episódica durante el sueño. La respuesta ventilatoria al CO_2 se encuentra disminuida, por lo que se piensa que los quimiorreceptores bulbares no son funcionales. Los pacientes son sintomáticos al nacer o poco después, mostrando cianosis episódica o lapsos apneicos. En algunos casos el primer síntoma puede ser cianosis durante la ingestión de alimentos. El tratamiento requiere asistencia ventilatoria durante el sueño por un tiempo prolongado. A pesar de todo, el pronóstico es reservado. La supervivencia más prolongada se ha reportado en cuatro años.

Muerte súbita del infante

El síndrome de muerte súbita del infante (SMSI) es la causa más frecuente de muerte en lactantes cuyas edades fluctúan entre un mes y un año de vida. En países que han resuelto problemas de desnutrición e infecciones como causas de mortalidad infantil, se caracteriza porque ocurre la muerte ocurre, inesperada, en un lactante aparentemente sano y cuyo examen anatomopatológico *post mortem* no proporciona evidencia suficiente para explicar el deceso. El SMSI se presenta con mayor frecuencia entre los dos y tres meses de la vida y no en el período neonatal, el de mayor fragilidad. Se han postulado gran cantidad de teorias y ninguna ha sido ampliamente aceptada. Los hechos documentados son: 1. El SMSI se presenta durante el sueño. 2. El SMSI se relaciona con periodos de apnea prolongados. 3. Muchas víctimas del SMSI presentan cambios histopatológicos sugestivos de hipoxemia crónica, como aumento de la grasa café y aumento del grosor de las arteriolas precapilares de los pulmones, lo que indica una historia de hipoxemia crónica.[8] Por estas razones, el SMSI es comparable con en el síndrome de apnea del sueño del adulto.[9]

Síndrome de "casi muerte súbita" del lactante. Este se ha definido como un episodio de apnea que coincide con asfixia intensa. Las manifestaciones de asfixia son cianosis o palidez, agotamiento y pérdida de respuesta a los estímulos, pérdida del reflejo pupilar, bradicardia y jadeo. De ordinario, el episodio es observado por uno de los padres. El estado neurológico del lactante se define cual como asfíctico. Mientras duran el pulso se hace lento, la actividad eléctrica cortical se abole y aparece una apnea prolongada. Su etiología es discutida y se han encontrado anormalidades como alteraciones del patrón respiratorio, respiración periódica, etc.

Estos episodios ocurren en lactantes menores de un año y algunos se pueden presentar cuando el paciente esta despierto o alimentándose. En algunos lactantes, ocurre a la par de alguna infección de las vías aéreas. Se recomendo el examen físico cuidadoso así como evaluaciones radiológicas y de laboratorio para descubrir alguna causa susceptible de tratamiento. Para el diagnóstico se recomienda, después de la evaluación pediátrica, derivar un estudio poligráfico prolongado (12 a 24 h) que incluya el registro durante la noche. Recientemente se ha sugerido que los pacientes de riesgo para el SMSI cursan con frecuencias cardíaca más elevadas y con mayor variabilidad que las registradas en el grupo testigo; además presentan niveles persistentemente elvados de hemoglobina fetal, por lo que el diagnóstico de la población en riesgo mediante la determinación de niveles de metahemoglobina es factible.[10]

Para su tratamiento se recomienda usar un dispositivo de vigilancia automático en casa y enseñarles a los padres las maniobras básicas de reanimación cardiopulmonar y, cuando se ha documentado AS por las técnicas poligráficas, se sugiere administrar teofilina.[8]

Tratamiento

Para tratar las AS se han sugerido múltipes esquemas, muchos de los cuales se imbrican. Cuando hay anormalidades anatómicas en las vías respiratorias superiores se pueden corregir quirúrgicamente. Los pacientes con lesiones obstructivas causadas por linforma, amígdalas hipertróficas, micrognacia y otros, se tratan por úvulopalato-fafingoplastía, traqueostomía u otros métodos.

Uno de los mejores recursos no quirúrgicos parece ser la baja de peso debido a la obesidad propicia las apneas obstructivas. Con exito relativo también dispositivos de presión positiva en las vías aéreas superiores, los cuales actúan como férulas neumáticas.

De entre los farmacológicos, el oxígeno puede mejorar la hipertensión pulmonar, los despertares, la fragmentación de sueño, la insuficiencia cardiaca congestiva y la depresión cerebral hipóxica. Sin embargo, debido a que la hipoxia es uno de los principales estímulos para la terminación de los período de apnea, su uso es discutido.

MOR como un acto instintivo y homestático que aparece como consecuencia de la desactivación reticular.

5. El estado MOR funciona para facilitar los despertares esporádicos durante el sueño, sirviendo al animal para que se reorientara con respecto al mundo que le rodea. Weiss[8] mantiene un punto de vista semejante. Esta hipótesis sobre la función del sueño paradójico puede parecer a primera vista extraña, pues en esta fase el animal tiene una abolición casi completa del tono muscular y mal le podría servir para, como afirma también Snyder, defenderse de sus depredadores. Pero es cierto que hemos observado en muchas ocasiones breves despertares que siguen al MOR y, además, aunque el umbral para estímulos con un alto significado para el animal, como el llanto de un bebé o el ruido de un animal peligroso. El umbral para estos estímulos se ve más bien disminuido durante el sueño MOR.

6. La función del sueño MOR sería descartar la información innecesaria y sin importancia acumulada durante el día, "limpiando" los circuitos de la memoria para facilitar la llegada de nueva información. Esta parece ser una hipótesis del propio Hartmann, pero ha sido expresada también por Newman y Evans.[11]

7. Otras hipótesis sobre la participación en los procesos de memoria han sido más constructivas, atribuyendo a esta fase la trasferencia de memorias de corto a largo plazo de almacenamiento.[12] En la misma línea está la idea de Moruzzi[10] de que el sueño en general promueve la formación de "engramas".

8. Se encuentran implicaciones psicoanalíticas en teorías como la de Fisher,[13] que afirma que el MOR libera tendencias instintivas en una situación benigna (no se puede "actuar" sin tono muscular).

9. La función del MOR es precisamente evocar los sueños. La función del contenido onírico del dormir ha sido sujeta, como señalábamos, a las más variadas interpretaciones. Hasta el momento, la que sigue gozando de una gran popularidad es la de Freud,[14] sobre todo en la parte que afirma que los sueños nos proporcionan una gratificación "disfrazada" o simbólica de los deseos inconscientes. Otros aspectos de la teoría de Freud no han encontrado confirmación en absoluto, sobre todo aquellos que se refieren a que los sueños (y por lo tanto el MOR) sirven para "proteger" el dormir.

La otra línea de interpretación de la función de las imágenes oníricas parte de la más remota antigüedad, y se basa en el contenido manifesto como una realidad universal. Jung[15] expresó este sentir al afirmar que los sueños permiten a la mente consciente el beneficio de una verdad más amplia y universal del inconsciente. En el mismo sentido se ha afirmado que los sueños del MOR pueden ayudar a resolver problemas que la mente consciente no pudo manejar, dando lugar a una mejor adaptación en la vida vigil.

Es notable que si revisamos todas estas hipotéticas funcionales del sueño MOR, podemos constatar que no se contraponen, muchas no son excluyentes en absoluto.

A estas teorías, revisadas por Hartmann en 1967,[3] habría que agregar otras más recientes. El mismo Hartmann[16] comienza a preocuparse por la fase de ondas lentas del sueño y sugiere que ésta es una fase anabólica durante la cual se sintetizan proteínas y ARN. Este anabolismo serviría para restaurar sustancias agotadas durante las actividades que producen "cansancio" (catabolismo) y para proveer macromoléculas que serían utilizadas durante el sueño MOR. Durante éste se recuperarían los sistemas relacionados con la vigilia atenta, el autocontrol y la adaptación homeostática al medio ambiente. Esta recuperación tendría lugar mediante la restauración de condiciones adecuadas de los sistemas catecolaminérgicos en sus terminaciones corticales. Una teoría muy semejante ha sido postulada por Stern y Morgane,[17] que afirman que el MOR juega un papel en el funcionamiento de las neuronas que contienen catecolaminas en el sistema nervioso central. Apoyan su creencia en: a) Después de la privación de MOR, está deprimida la responsividad de los ssistema catecolaminérgicos. b) La administración de drogas que aumentan la actividad de las catecolaminas pueden invertir o compensar algunos de los déficits comportamentales que ocurren después de la privación MOR. c) La administración aguda de agentes farmacológicos que deprime la actividad de las catecolaminas (alfametil-tirosina, reserpina), producen un aumento "compensatorio" del MOR, mientras que el incremento de la disponibilidad sináptica de las catecolaminas centrales (electrochoque, imipramina, inhibidores de la monoamino-oxidasa) deprimen el sueño MOR.

En muy pocos países existen laboratorios de sueño en humanos que funcionen rutinariamente y en conexión con hospitales. Para dilucidar los problemas que hemos planteado será necesaria todavía una gran cantidad de investigación en el hombre. Esta investigación es costosa y consumo una gran cantidad de tiempo-investigador, no sólo en los tediosos registros nocturnos, sino en la prolongada interpretación de los datos. Por otra parte, el estudio debe ser multidisciplinario. Los interesantes trabajos de Takahasi (1968), Sassin y col (1969), Karacan y col (1975), muestran que todo el aparato neuroendócrino participa de un modo u otro en el sueño, con una especificidad de fases (ondas lentas 3-4), para hormona de crecimiento (GH) que debe tener algún significado. Esta línea ha generado una

serie de trabajos de nuestro medio (Valverde y col, 1976; Solís y col, 1978) que son prometedores en dos direcciones. Una, establecer el posible papel de los factores liberadores de hormonas (hipotalámicas) en el sueño normal. Otra, contribuir a establecer cuáles son las relaciones sistema neuroendocrino-mecanismos del sueño en diversos padecimientos.

Las relaciones entre el sueño y la patología, sobre todo psiquiátrica y neurológica poseen un particular interés. En nuestro laboratorio se han explorado las alteraciones del sueño que acompañan al desarrollo de diversos modelos experimentales de Epilepsia. Llevando a cabo registros polisomnográficos en animales (gatos) sometidos a crisis convulsivas foto-metrazolicas, pudimos observar que al final de una etapa tónico-clónica, aparecían signos característicos de la fase MOR del sueño (ritmos theta hipocámpicos, movimientos oculares rápidos, actividad acelerada de bajo voltaje en estructuras subcorticales como el núcleo rojo y atonía muscular). Estos datos nos llevaron a pensar que la fase MOR del sueño pudiera, en cierta manera, intervenir en la inhibición activa de las crisis convulsivas.[18] Esta hipótesis, que agregaría una posible función más al sueño MOR, se basan también en resultados anteriores de nuestro laboratorio en los que demostramos que la estimulación eléctrica de porciones basales y centrales de la formación reticular mesencefálica (muy activa durante el MOR) era capaz de deprimir notablemente el desarrollo de la actividad convulsiva eléctricamente inducida (electrochoque) o metrazólica.[19]

Por otra parte, el posible papel anticonvulsivo del sueño paradójico se ve reforzado por los estudios clínicos de aquellos casos de epilepsia que solamente presentan paroxismos o crisis generalizadas durante la noche. Es notorio que en estos pacientes los fenómenos convulsivos aparecen casi exclusivamente en las fases de ondas lentas (SOL) del dormir y nunca en fase MOR. Al realizar un registro de sueño de toda la noche en estos pacientes, llama la atención el que los paroxismos y actividades lentas de alto voltaje, desaparecen súbitamente, como por encanto, cuando se instala la fase MOR. Por otra parte, los registros de sueño en pacientes con ausencias de Pequeño Mal y otras formas de epilepsia primaria generalizada, revelan un aumento de descarga de Onda-Espiga, durante el periodo de sueño de ondas lentas. Es más, estas descargas se han asociado con la aparición de algunos grafoelementos propios de estas fases, como los complejos K en los humanos[18] y los "spindles" o husos del sueño en los modelos felinos de epilepsia.[21]

El "encendimiento" o "kindling" de la amígdala del lóbulo temporal constituye un modelo de epilepsia,[22] que por su instalación lenta (alrededor de 20 días en el gato) y su cronicidad, que se extiende a meses o aún años, es ideal para analizar las relaciones del sueño con la epilepsia. Calvo y col, desde 1982[23] han venido analizando los efectos de realizar el kindling amigdalino, llevando a cabo la estimulación eléctrica diaria, breve y de baja intensidad, durante la vigilia y en la fase MOR del sueño. Los resultados de este grupo muestran claramente un efecto inhibidor de esta maniobra sobre el kindling. Lo más interesante fue que la estimulación de la amígdala fue realizada durante las "salvas" de puntas ponto-genículo-occipitales (PGO). Los mismos investigadores,[22,23] ahondaron sobre esta posible relación entre las actividades fásicas del sueño paradójico y el funcionamiento del sistema límbico, demostrando: 1) que la actividad PGO se propaga a la amígdala basolateral, a las porciones anteriores y posteriores del *girus cinguli*, al hipocampo dorsal y al núcleo ventral anterior del tálamo y 2) que la estimulación eléctrica breve y de baja intensidad de la amígdala del lóbulo temporal incrementa en forma muy significativa el número y la densidad de las PGO, sin modificar la duración del MOR.

Todos estos resultados apuntan a que otra y muy importante función del sueño MOR puede ser la de modificar periódicamente la excitabilidad cerebral en cuanto al umbral para las manifestaciones paroxísticas, las que definitivamente tienden a presentarse en las fases de ondas lentas del sueño. Y no solo la actividad convulsiva es facilitada durante el SOL, también el sonambulismo y las pesadillas se presentan en estas fases 3 y 4.

Para construir una teoría de las funciones del sueño, será necesario pues tomar en cuenta, no solamente la estructura del sueño en sí, sino una serie de variables intercurrentes que lo afectan y modulan. Estas han sido revisadas recientemente por Borbely (ver Daan y col, 1984)[26] e incluyen, a) el tiempo previo de vigilia, b) los cambios circadianos que afectan al umbral del sueño, c) las modificaciones de temperatura, secreción hormonal, etc. que las acompañan y d) las decisiones "conscientes" que pueden modificar a estos marcapasos, violentando su ritmicidad.

Como hemos visto, las funciones que el sueño puede tener son múltiples y abarcan aspectos conductuales y de regulación y control de todo el organismo, desde ciclos hormonales primarios hasta sutiles cambios en la actividad mental, las actitudes y el juicio. La presencia de una preocupación por el dormir en sí y por el significado de las ensoñaciones, inunda la producción literaria de la humanidad. Cierto es que son sobre todo las ensoñaciones las que han recibido siempre mayor

atención. Pero no dejan también de encontrarse admirables pensamientos sobre el asombroso y necesario cambio periódico que el dormir significa en nuestras vidas.

Es lógico tal vez, que los hombres se preocuparan antes por el contenido de las ensoñaciones. Estas son en ocasiones tan vívidas, tan emocionantes, que parecen encerrar un indescifrable mensaje, el cual a través de los siglos se ha tratado de comprender, hasta culminar con la teoría psicoanalítica freudiana. No obstante, en la literatura universal se encuentran varias referencias a una preocupación por los mecanismos. El hecho mismo de soñar maravillaba a Jorge Luis Borges y así lo expresa cuando escribe lo siguiente... "Estuve leyendo en estos días libros de psicología. Me sentí singularmente defraudado. En todos ellos se hablaba de los instrumentos o de los temas de los sueños y no se hablaba de lo que yo hubiera deseado, sobre lo asombroso, lo extraño del hecho de soñar".

Migue de Cervantes Saavedra, en *El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha,* pone siempre en boca de don Quijote las más curiosas ideas y hace que su héroe sufra ilusiones y alucinaciones sin cuento. Sancho Panza, por el contrario, posee un discurso apegado a la realidad inmediata. Por eso son sorpendentes las líneas del capítulo 68, de la segunda parte de esta obra, en las que, recriminado Sancho por no permanecer en vela y no pensar más que en dormir, responde a su amo lo siguiente: "No entiendo eso, replicó Sancho, sólo entiendo que en tanto que duermo, ni tengo temor, ni esperanza, ni trabajo, ni gloria; y bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos, manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templa el ardor, y, finalmente, moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto. Sola una cosa tiene mala el sueño, según he oído decir, y es que se parece a la muerte, pues de un dormido a un muerto hay muy poca diferencia".

En esta admirable referencia Cervantes abarca varias de las teorías sobre las funciones del sueño, que acabamos de ennumerar. El papel homeostático de la regulación de la temperatura, la pérdida de conciencia, que libera al ser de la angustia; la ausencia onírica de reglas éticas estrictas, esa maravillosa "moneda general con que todas las cosas se compran". También el carácter uniforme y universal, intraespecífico del sueño y, por último, su semejanza conductual con la muerte.

Shakespeare, pone en boca del infortunado Hamlet, la misma duda sobre el sueño y la muerte, abriendo la posibilidad de los sueños trascendentes... pero al mismo tiempo está la descripción fenomenológica, cargada de teoría... ¡Y pensar que con dormir damos fin al pesar del corazón y a los mil naturales conflictos que constituyen la herencia de la carne!...

A pesar de tantas intuiciones geniales, a pesar del trabajo experimental de los últimos 50 años, todavía nos faltan datos para construir una Teoría del Sueño que pudiera contestar las interrogantes básicas de ¿por qué dormimos?, ¿para qué sirve el sueño?, ¿por qué despertamos?, ¿qué significan realmente las ensoñaciones?, ¿cómo responderíamos, en cada caso individual, ante una epidemia de insomnio como la sufrida por los mágicos habitantes, del mágico Macondo, del mágico García Márquez? ¿Por qué los Delfines duermen con medio cerebro, en una forma alternada?

Pasarán seguramente todavía bastantes años antes de poder estructurar una teoría semejante. Quizá lleguemos a descubrir que el despertar no es más que el reinicio periódico de una conciencia cuyas desviaciones, recursividad y uso iterativo de la memoria, necesitan partir de un cero, de un período previo de sueño, para iniciar un nuevo día, con la esperanza de nuevas posibilidades.

Referencias

1. Bliss EL. Sleep in Schizophrenia and Depression-Studies of Sleep Loss in Man and Animals. KETY, EVARTS Y WILLIAMS En: Sleep and altered states of conciousness. Res Publ Ass Nerv Ment Dis. 1967; 45: 195-210.
2. Lugaresi E, Coccagna G, Pazzaglia P y Mantonavi M. Los trastornos del sueño (Trad. A. Vela). Madrid. Summa Electroencef. 1973.
3. Hartmann E. The Biology of Dreaming. Springfield. Ch Thomas Pub. 1968. p. 206.
4. Dement WC. Effect of Dream Deprivation. Science. 1960; 131: 1705.
5. Karacan I, Michael A y Williams RL. Recent Advances in the Psychophysiology of Sleep and their Psychiatric Significance. Biological Foundation of Psychiatry. Grenell y Gabay, Eds. Raven Press, New York, 1976, 449-498.
6. Dement WC. Experimental dream studies. En: Masserman (Ed.) Science and Psychoanalysis: Nueva York. Grune & Stratton, 1964.
7. Roffwarg H, Musio H y Dement W. Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. Science. 1966; 152: 604.
8. Weiss T. Discussion of "The D-state" for E. Hartmann. Int. J. Psychiat. 1966; 2: 32.
9. Ephron H y Carrington P. REM Sleep and cortical homesostasis: Theoretical considerations. Report to the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Marzo 1965. (Washington).
10. Moruzzi G. The Sleep-Waking Cycle. En: Adrian Reviews of Physiology. Berlin. Springer-Verlag. 1972.
11. Newman EA y Evans CR. Human dream processes as analogous to computer programme clearance. Nature 1965 206: 534.
12. Greenberg R y Leiderman P. The relationship of dream imagery to daily perceptions and the implications for a possible theory of physiologic function of dreaming. Reporte a la "Association for the Psychophysiological Study of Sleep". Palo Alto. 1964.

13. Fisher C. Psychoanalytic implications of recent research on sleep and dreaming. J. Amer. Psychoanal. Ass. 1965; 13; 197.
14. Freud S. Introduction a la Psychanalyse (Trad. por S. Jankélévitch). París. Payot. 1924. Pág. 496.
15. Jung C. The Psychology of Dementia Praecox. Journal of Nervous & Mental Disease Pub. Co. New York, 1944.
16. Hartmann E. The functions of sleep. New Haven. Yale University Press. 1973.
17. Stern WC y Morgane PJ. Theoretical View of REM Sleep Function: Maintenance of Catechlamine Systems in the Central Nervous System. Behav. Biol. 1974; 11: 1.
18. Fernández-Guardiola A y Ayala F. Red Nucleus Fast Activity and Signs of Paradoxical Sleep appearing during the Extinction of Experimental Seizures. Electorencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1971; 30: 547.
19. Fernández-Guardiola A, Alcaraz M y Guzman Flores C. Inhibition of the convulsive Activity by the reticular Formation. Acta Neurol. Latinoamer. 1961; 7: 30.
20. Niedermeyer E. Petit mal. Primary Generalized Epilepsy and Sleep. En: STERMAN, SHOUSE PASOUANT, Eds: Sleep and Epilepsy Academic Nueva York Press, 1982.
21. Kostopoulus G y Gloor P. A Mechanism of Spike and Wave Discharge in Feline Penicillin Epilepsy and its relationship to spindle generation. En: STERMAN, SHOUSE Y PASOUANT, Eds: Sleep and Epilepsy. Academic Press, N. Y., 1982.
22. Goddard GV. Development of Epileptic Seizures Through Brain Stimulation at Low Intensity. Nature, 1967: 214: 1020.
23. Calvo JM, Alvarado R, Briones R, Paz C y Fernández Guardiola A. Amygdaloid Kindling During Rapid Eye Movement (REM) Sleep in the Cat. Neurosc. Letters. 1982 29: 255.
24. Calvo JM y Fernández-Guardiola A. Phasic Activity of the Basolateral Amygdala, Cingulate Gyrus, and Hippocampus During REM Sleep in the Cat. Sleep. 1984; 7: 202-210.
25. Calvo JM, Badillo S, Morales-Ramírez M y Palacios Salas P. The Role of the Temporal Lobe Amygdala in Pontogeniculo-Occipital Activity and Sleep Organization in Cats. Brain Research. 1987; 403: 22.
26. Daan S, Beersma DGM y Borbely AA. Timing of Human Sleep: Recovery Process Gated by a Circadian Pacemaker. Am. J. Physiol. 1984; 246: R161.

ALEXIS CARREL
(1873-1944)

Alexis Carrel nació el 28 de junio de 1873 en Lyon (Francia). Se educó en la Escuela St. Joseph, de esta ciudad, en cuya Universidad terminó los estudios de medicina. Fue asistente en 1896 en un hospital de Lyon y en 1990 prosector del profesor Testut. Se especializó en cirugía, interesándose en 1902 por un nuevo método de sutura de los vasos. En 1904 emigró a Chicago, donde trabajó en el Instituto de Fisiología de la Universidad, ingresando después en 1906 en el Instituto Rockefeller para la Investigación Médica de Nueva York, del que fue nombrado miembro en 1912. Carrel tuvo a partir de entonces, la ocasión de seguir con mejores recursos las investigaciones que había comenzado en su patria, perfeccionó su método de sutura de los vasos, lo que le permitió fijar un fragmento de vena sobre una arteria y reparar lesiones vasculares con porciones de otros vasos. Preparó cultivos de tejidos, capaces de mantenerse durante años, conservados en solución fisiológica. En 1912 recibió el Premio Nobel *por sus trabajos sobre sutura y el trasplante de órganos.* Al declararse la guerra de 1914 volvió a Francia y allí trató a los heridos según el método que lleva su nombre. De esa época datan sus investigaciones sobre los procesos de cicatrización. En 1919 regresó al Instituto Rockefeller de Nueva York y se consagró a perfeccionar sus métodos de cultivo de tejidos, que lo hicieron célebre en el mundo entero. Gracias a su técnica quirúrgica vascular pudo conseguir injertos de tiroides, bazo, ovarios e incluso los dos riñones sobre animales. Carrel falleció el año 1944 a la edad de 71 años.

J. S. P.

Premio Nobel en Medicina 1912.