

Cambios Fisiológicos en el Sueño.

Dr. Rafael I. Aguirre Navarrete

Introducción

Durante el sueño no solo ocurren los cambios más conocidos como las alteraciones del electroencefalograma (EEG), movimientos oculares rápidos (MOR) o alteraciones del tono muscular (EMG) sino también cambios importantes cardiovasculares, respiratorios, hormonales, renales, digestivos y en general de todo el organismo. Revisaremos en forma resumida los más importantes.

Antes de considerar estos cambios, conviene recordar brevemente qué es lo que sucede en los tres estadios que tiene el ser humano relacionado al tema para entenderlos mejor: El estado de vigilia, el sueño de ondas lentas en el que no existe movimientos oculares rápidos (MOR) denominado sueño no MOR o no REM (por sus siglas en inglés) NREM que se divide en sueño superficial (etapas 1 y 2) y profundo de ondas lentas propiamente o sueño denominado delta (etapa 3) y el sueño caracterizado por los movimientos oculares rápidos o sueño MOR o REM. Por ser más utilizado nos referiremos en el resto del artículo como sueño NREM y REM.¹

En el estado de vigilia, activan la corteza todos los núcleos que están relacionados con el despertar: substancia reticular, tálamo (Ta), locus ceruleus (LC), núcleo del rafe (NR), el área ventrotegmental (VT), núcleos tegmentales pedúnculo pontinos (TPP) y laterodorsales (TLD) del tallo cerebral, núcleo tuberomamilar (NTM) rico en histamina, y vía anterior por el núcleo basal de Meynert (NB) con el neurotransmisor acetilcolina. Todos estos núcleos son estimulados para la activación de la corteza por las hipocretinas (NHP) u orexinas segregadas en el núcleo posterior del hipotálamo^{2,3} (ver figura 1).

En el sueño NREM se activa en cambio el núcleo Ventral Lateral Pre-óptico (VLPO) rico en el neurotransmisor GABA haciendo que disminuya en forma notoria la función de los núcleos activadores del despertar en especial los tegmentales pontinos cuya actividad es casi nula, iniciándose entonces el sueño. Como se puede apreciar el predominio en esta etapa es gabaérgico⁴.

El sueño REM ocurre en cambio por activación inicial sobre el núcleo reticular pontis oralis cuyo estímulo se propaga a los núcleos tegmentales TPP y TLD (sistema colinérgico) y nuevamente hacia la corteza como en el estado de vigilia produciéndose los movimientos oculares

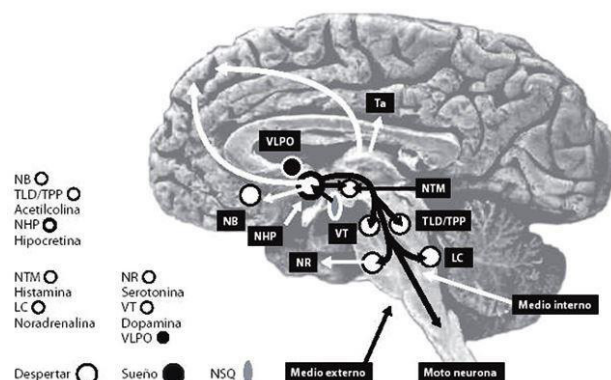


Figura 1. Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo vigilia-sueño.

rápidos (REM) y los ensueños respectivamente. También ocurre atonía del resto de los músculos del cuerpo (excepto los diafragmáticos) por la proyección de la activación hacia el bulbo y luego a la médula produciendo a este nivel lo contrario, es decir inhibición (si no fuera así, la persona “viviría” su sueño). Todos los otros núcleos del despertar están abolidos.^{5,6}

Como vemos, en el sueño hay una desactivación del sistema reticular activador ascendente y otros núcleos excitatorios del despertar, bloqueo parcial en el tálamo de la estimulación aferente sensorial que impide que se informe al córtex, y toman relevancia otras áreas del hipotálamo y del tronco del encéfalo con una disminución progresiva de la actividad de los neurotransmisores, con la excepción del sistema colinérgico durante el sueño REM. Así como las distintas fases del sueño son estabilizadas y reguladas por las orexinas o hipocretinas para que la aparición de las mismas no sean tan bruscas, o a destiempo, el ciclo sueño-vigilia es regulado por el núcleo supraquiasmático (NSQ). El ciclo se inicia en la mañana con la luz solar, la misma que estimula la retina y por intermedio del haz retino-hipotalámico activa el NSQ cuyas proyecciones posteriores se dirigen hacia el área de las hipocretinas (Fig.1) que inician la activación de todos los núcleos del despertar como se indicó previamente, junto con un proceso intrínseco circadiano que tiende a mantenernos despierto durante el día llamado C.

Posteriormente al atardecer disminuye dicha estimulación y comienza el proceso de activación del núcleo pre-óptico ventro lateral (VLPO) con la inhibición de las estructuras de la vigilia y la estimulación progresiva de las involucradas en los dos tipos de sueño, también con la participación de un proceso intrínseco que en cambio tiende a producir sueño denominado homeostático o H⁷ y que se lo ha relacionado con la adenosina.

Todos estos cambios han sido confirmados con el estudio de la tomografía por emisión de positrones (PET) por Nofzinger y colaboradores (1997) en un trabajo muy conocido. Ellos demostraron usando un marcador de metabolismo (F2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa) en un mismo sujeto una distribución igual en la corteza y tálamo y en menor proporción en ganglios basales entre el estado de vigilia y el sueño REM excepto por un menor metabolismo en corteza occipital en el sueño REM.⁸ En cambio, en el sueño NREM aparece mayor metabolismo a nivel de las estructuras subcorticales como regiones hipocámpicas que muchos autores lo relacionan con la fijación de la memoria,⁹ una de las funciones importantes que ocurren durante el sueño y en cambio, un menor metabolismo se observa en regiones talámicas como se mencionó. La actividad tónica muscular y la excitabilidad tendinosa refleja, disminuyen progresivamente durante el sueño no REM (NREM) lento o de ondas delta. Sin embargo, pueden apreciarse movimientos fásicos, asociados con reacciones de despertar (arousal). En el sueño REM (SREM), se produce una abolición de la actividad tónica muscular y de los reflejos mono y polisinápticos. Se trata de una inhibición activa de origen reticular, que actúa directamente a nivel de las motoneuronas, lo que provoca una hiperpolarización de las mismas.¹⁰ Por último, mencionaremos que durante el SREM, se produce una erección peneana, que puede asociarse aunque no siempre a ensoñaciones de contenido erótico.

Debe señalarse también que el sueño es muy importante para el buen funcionamiento inmunológico de la persona, durante el sueño se altera la secreción de diversas citocinas que influyen en la regulación inmunológica y se incrementa la interleucina 1. La privación de sueño da lugar a una reducción en la respuesta inmune y a un descenso en la secreción de linfocitos. Ello puede ocasionar una menor capacidad de defensa del huésped y un mayor riesgo de contraer infecciones. En ratones se ha demostrado que una privación prolongada de sueño favorece la septicemia.^{11,12}

Al revisar los cambios que ocurren en el sueño normal, lo haremos en primer lugar los que corresponden al sistema nervioso autónomo porque están muy relacionados con los observados en los otros órganos o sistemas. Es importante señalar que en términos generales en el sueño predomina el tono parasimpático ya que está presente en el sueño NREM que constituye el 80% de todo el periodo de sueño de una noche. El sueño REM solo representa el 20%. (ver cuadro No. 1)

Cuadro1.

Cambios en el SN autónomo en el sueño	
Tono parasimpático	- Se encuentra aumentado en el sueño NREM - Disminuido en el sueño REM
Tono Simpático	- Disminuido en el sueño NREM - Variable en el sueño REM
Actividad adrenérgica	- Más activa en vigilia - Menos activa en el sueño NREM - Nula en el sueño REM
Actividad Colinérgica	- Activa en vigilia y sueño REM

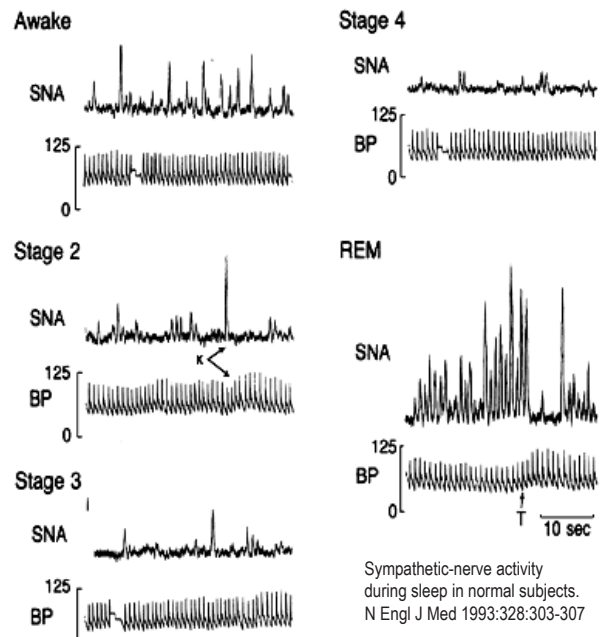


Figura 2.

Sistema cardiovascular

Lo anterior está relacionado directamente con la función cardiovascular, es decir el predominio vagal en la mayor parte del sueño NREM va a regular la tensión arterial, contracción cardíaca y su coordinación con la respiración, a diferencia del sueño REM en el que se observa mayor variabilidad autonómica como veremos. Mientras se profundiza el sueño existe una mayor actividad vagal y por lo tanto disminuye la tensión arterial (5-16%) y el pulso, sin embargo, los microdespertares (arousals) que ocurren durante el sueño aumentan mucho la actividad nerviosa simpática (SNA), aún los complejos K causan similares elevaciones de la frecuencia cardíaca pero más breves (fig.2), al igual que la tensión arterial (hasta 40 mm Hg) y la actividad simpática.^{10,13} Si el sueño es muy fragmentado con muchos microdespertares el pre-

Cuadro 2. Cambios fisiológicos relacionados con el sueño.

Función Fisiológica	Sueño NREM	Sueño REM
Presión arterial (PA)	PA cae en el 5-16%, menos variable en el estado 3 del SNREM.	PA fluctúa, elevaciones cortas PAS (hasta 40 mm de Hg) + en el REM fásico. Mayor variabilidad.
Frecuencia cardíaca	Disminución, debido al predominio parasimpático.	Inestable con incremento en la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) debido a una alteración de la actividad simpática del REM. Brotes de MOR acompañados por breves taquicardias seguidas de bradicardias (bloqueos, pausas, bradiarritmias, etc.)
Función cardíaca	Cae la contracción cardíaca progresivamente. Vasodilatación.	La contracción cardíaca baja con frecuencia en el último ciclo de REM temprano en la mañana. Hay una vasoconstricción transitoria en el REM fásico.
Sistema nervioso autonómico	+ del parasimpático con - del simpático	+ parasimpático con breves brotes de + simpático durante MOR.

Cuadro 3.

Alteraciones en la variabilidad del ritmo cardíaco VRC (HRV) en sueño
- Pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal (LT)
- Causa de muerte súbita en sueño en pacientes con epilepsia
- Pronóstico sombrío en la cirugía de epilepsia
- Factor independiente de predicción de muerte en pacientes con TCE en UCI y para muerte súbita (+ de 85 latidos/min)
- Suele observarse en pacientes con Parkinson, esclerosis múltiple, alcoholismo, diabetes mellitus, y AOS no tratada
- Excesiva actividad simpática incrementa el riesgo para hipertensión arterial, infarto del miocardio, ictus y muerte súbita
- Hipotensión arterial mayor del 20% también es peligroso, seguidas de hipertensión (hemorragia cerebral)
- El FSC disminuye al amanecer hasta el mediodía al igual que la irregularidad de la TA lo que podría explicar la mayor incidencia de ictus cerebral, IM y muerte súbita en estas horas

dominio parasimpático disminuirá. Por el contrario en el sueño REM especialmente en el periodo fásico (cuando los movimientos oculares rápidos están presentes) la actividad simpática es muy irregular (T de la fig.2) con fluctuaciones de la presión y latido arterial (bradicardias y taquicardias) y patrones irregulares de respiración.¹⁴

La proporción mayor de la actividad parasimpática en relación a la simpática durante el sueño se denomina variabilidad de la frecuencia o del ritmo cardíaco VRC o HRV por sus siglas en inglés (Cuadro No.2). Cuando esta relación disminuye por una mayor actividad simpática es peligroso para la salud, de hecho, la disminución de la VRC está relacionada con un mayor riesgo de eventos cardíacos y muerte.¹⁵ Lo anterior explicaría por qué estos eventos son más frecuentes en la madrugada donde predomina el sueño REM que es el más propenso a este tipo de alteraciones como ya se mencionó.

Una disminución de esta variabilidad (VRC) se encuentra con más frecuencia en la epilepsia refractaria del lóbulo temporal y también ha sido observada en pacientes con enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, alcoholismo, diabetes mellitus, y apnea obstructiva del sueño. La excesiva actividad simpática particu-

larmente durante el sueño incrementa el riesgo a futuro de la hipertensión arterial, infarto miocárdico o cerebral y muerte súbita (cuadro No. 3).

Bristow y colaboradores han probado claramente evidencias de la caída de la presión arterial en el sueño en pacientes normo e hipertensos¹⁶ lo que ha sido confirmado posteriormente con estudios ambulatorios de la toma de presión arterial durante el sueño.¹⁷

En personas sanas, durante el sueño se pueden encontrar pausas sinusales mayores de 2 segundos, bradicardias sinusales y bloqueos AV de primer grado, entre las alteraciones más frecuentes. Aunque la mayoría de estas arritmias son benignas, su importancia radica en que puede existir un problema cardiológico asociado que amerita investigación y tratamiento posterior.¹⁸

La función respiratoria

También se observan variaciones importantes tanto en el sueño NREM como en el sueño REM (Cuadro No 4). En el primero, existe una disminución de la frecuencia respiratoria, hipotonía de los músculos respiratorios y caída del minuto ventilatorio (0.1 a 1.5 L por minuto) con disminución de la PO₂ (3 a 10 mm Hg) y aumento de la PCO₂ (7 a 8 mm Hg) con disminución de la saturación (SaO₂) en 2% en relación al estado de vigilia. A medida que se profundiza el sueño (etapas 2 y 3) la ventilación disminuye y es más acentuada en el sueño REM debido a una mayor atonía, proceso que se agrava en los pacientes con enfermedad neuromuscular.¹⁹

Algunos factores contribuyen a la hipoventilación durante el sueño NREM y posiblemente REM como la disminución del tono laríngeo, la movilidad de los músculos de la caja torácica y del tono de las vías aéreas superiores que aumentan la resistencia al flujo de aire disminuyendo la oxigenación y ventilación.²⁰

El reflejo de la tos, que normalmente reacciona a los irritantes de las vías respiratorias, esta disminuido durante el sueño REM y NREM. La respuesta ventilatoria hipóxica también es menor en el sueño NREM que durante la vigilia y disminuye aún más durante el

Cuadro 4. Cambios fisiológicos relacionados con el sueño.

Función Fisiológica	Sueño NREM	Sueño REM
Función Respiratoria	Disminución en la frecuencia respiratoria, hipotonía de la musculatura respiratoria. Caída del minuto ventilatorio a 0.1 L a 1.5 L por minuto	Fluctuaciones prominentes en la amplitud y frecuencia respiratoria en la fase REM. Disminución del tono muscular, hipercapnea e hipoventilación, más acentuado en padecimientos neuromusculares
PO2 disminución de 3mm a 10mm de Hg, PCO2 de 7 a 8mm de Hg., SaO2 en 2% comparado con el despertar La respuestas ventilatorias reducidas a la Hipoxia e hipercapnea comparadas con la vigilia y más aún en el sueño REM		
Consumo de CO2	Máximo	Bajo
FSC y metabolismo del oxígeno y glucosa	Disminuido (5-23%)	Notablemente aumentado (41%)
Regulación de la temperatura cerebral y del cuerpo	Disminución de la temperatura en 1 o 2° C debido a la vasodilatación	Aumento y/o disminución, según el ambiente, ausencia de sudoración y de termorregulación (poiquiloterma)

Cuadro 5.

Función Fisiológica	Sueño NREM	Sueño REM
Fiebre	Se incrementa	Disminuye
Actividad epiléptica	Aumenta la actividad epiléptica interictal y las crisis	Disminuye la actividad interictal epiléptica. Un foco epiléptico puede persistir. Usualmente las crisis no se producen por la atonía excepto en las originadas en el cíngulo anterior
Función renal	Disminución del volumen urinario y de la excreción urinaria de sodio, potasio. Cloro y calcio	Variable
Función endócrina	Aumento de la hormona de crecimiento y prolactina	ACTH aumentada en las mañanas, testosterona
Función gastrointestinal	Inhibición de la secreción gástrica en las primeras 2 horas de sueño y de la motilidad, salivación suprimida.	El NREM estado 3 prolonga la exposición de la mucosa gástrica y facilita el reflujo. No existen claras diferencias en la motilidad intestinal entre NREM y REM.

sueño REM. De manera similar, la respuesta de la excitación al aumento de la resistencia respiratoria es más baja en la etapa del sueño lento o delta.

El aparato respiratorio no posee, como el resto de los órganos o sistemas de la economía, una actividad intrínseca propia, toda vez que su actividad se halla regulada por unos centros situados en el tronco cerebral. Estos centros son los responsables del ritmo respiratorio a través de unos receptores (quimiorreceptores y mecanorreceptores). Así se lleva a cabo el control automático de la ventilación, además del control voluntario. Durante el sueño sólo existe el control automático de la ventilación, se reduce la sensibilidad de los centros respiratorios, aumenta la resistencia de la vía aérea superior y disminuye el tono muscular de la bomba ventilatoria, lo que da lugar a un descenso de la ventilación minuto, hipoxemia e hipercapnia.

La reducción del tono muscular de la vía aérea superior favorece su obstrucción y la aparición de apneas o hipopneas, mientras que la reducción del tono muscular de la bomba ventilatoria facilita la hipoventilación, especialmente en los pacientes con alteraciones neuromusculares y en los enfermos con problemas de la caja torácica.²¹

Cuadro 6.

Hormonas que aumentan durante el sueño
Péptido intestinal vasoactivo
Hormona de crecimiento (HC)
Factor de liberación de la HC
Insulina
Serotonina
Melatonina
Interleukin I
TNF alfa
Interferon
Hormonas que disminuyen durante el sueño
Hormona liberadora de la corticotropina
Hormona adrenocorticotrópica
Hormona liberadora de la tirotropina
Endorfina
Prostaglandina E
Antagonista del receptor interleucina 1
Catecolaminas

Esta reducción es mucho más acusada durante la fase REM del sueño. Concretamente, la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia está reducida en más de un 50% respecto a la vigilia. Aunque esta reducción de la respuesta ventilatoria podría ser secundaria a un incremento de las resistencias de la vía aérea superior, en la actualidad, después de diversos estudios, se acepta que también participa de manera fundamental la disminución de la sensibilidad de los centros, tanto a los estímulos químicos como a los mecánicos.

En resumen, la frecuencia respiratoria y la profundidad aunque disminuidos, son relativamente constantes en el sueño NREM, siendo este estadio un período estable desde el punto de vista respiratorio. El ritmo respiratorio rápido e irregular con episodios apneicos y de hipoventilación sostenido, son las características en cambio del sueño REM. El diafragma mantiene su actividad.²²

Función gastrointestinal

La función gástrica se inhibe y la motilidad disminuye, al igual que la secreción y salivación en especial las 2 primeras horas, la etapa 3 de sueño prolonga la exposición gástrica y el reflujo es más frecuente, no existe una clara diferencia entre el sueño NREM del sueño REM en relación a esta función. Durante el sueño el estómago puede tardar hasta un 50% más de tiempo en vaciarse en el caso de las comidas realizadas justo antes de acostarse a dormir. El tránsito intestinal también se reduce en un 50%. En una persona con una función digestiva normal, la secreción de ácido gástrico se reduce durante el sueño.²³ En las personas con una úlcera activa, la secreción de ácido gástrico en realidad se incrementa 3-20 veces más de los niveles normales. La deglución se produce con menos frecuencia y el reflejo de tragar normalmente disminuye durante sueño, lo que ayuda a explicar la huella de la sialorrea en los costados de la almohada en estas personas. (ver cuadro No. 5)

Función renal

Durante la fase NREM del sueño se produce una reducción en la producción de orina como consecuencia de un descenso en la perfusión sanguínea renal, una disminución del filtrado glomerular y una mayor reabsorción de agua, con aumento de su concentración por disminución de la excreción de sodio, cloro, potasio y calcio, tanto en el SNREM como en el SREM. Durante la fase REM del sueño la diuresis disminuye incluso más.²⁴ La secreción nocturna de aldosterona aumenta, así como la de la hormona antidiurética (HAD).

Termorregulación

La temperatura corporal se reduce en 1° a 2° C durante el sueño. Esto se debe a las variaciones circadianas y, por una mayor sudoración, vasodilatación y menor producción de calor. El ritmo circadiano de la temperatura,

se sincroniza, en condiciones habituales, con el ritmo vigilia-sueño. La temperatura va disminuyendo conforme avanza el sueño y comienza a aumentar al amanecer. En la fase REM de acuerdo a la temperatura ambiente puede haber aumento, pero en general las respuestas termorreguladoras están más atenuadas, de modo que la temperatura se reduce aún más, existe ausencia de sudoración y ausencia de termorregulación (poiquiloterma).²⁵

Estas modificaciones periféricas, corresponderían a un cambio de las estructuras hipotalámicas termorreguladoras localizadas en el hipotálamo anterior preóptico que descargan lentamente durante el sueño NREM y dejan de descargar completamente en el SREM. (ver cuadro No. 4)

Cambios hormonales

El papel de las hormonas en la regulación del ciclo vigilia - sueño cada vez se conoce mejor. Los ritmos circadianos de sustancias hormonales como la hormona del crecimiento (HC), el cortisol, la melatonina (MLT) y la prolactina (PRL) inducidos en gran parte por los "zeitgebers" (relojes internos o endógenos) acompañan el proceso del ciclo vigilia - sueño.²⁶ El nivel sérico de varias hormonas presenta variaciones diurnas en función del ciclo vigilia - sueño. Los niveles en porcentajes del cortisol y la hormona adrenocorticotrópica (HACT) son más bajos hacia la media noche y los más altos hacia las 6 de la mañana. La HC alcanza su máximo nivel poco después de que el sujeto se queda dormido. La función anabólica del sueño está confirmada por el incremento de la absorción de los aminoácidos por los tejidos, el aumento en la síntesis de las proteínas, el incremento de la síntesis del RNA y el aumento de la eritropoyesis. La secreción de PRL es máxima durante el sueño.²⁷ En la actualidad se sabe que el funcionamiento del sistema hormonal hipotálamo-hipofisario, está estrechamente ligado al ciclo nictameral. Se ha demostrado que los ritmos hormonales vigilia-sueño, son prácticamente permanentes y que cada hormona tiene un patrón circadiano específico, en lo que concierne a su secreción.

La producción de la hormona del crecimiento está directamente ligada a las fases 3 y 4 del sueño y aumenta especialmente durante las primeras horas del sueño. Por otra parte, es un hecho sabido que el sueño inhibe la producción de la hormona estimulante de la tiroides (HET).

En general, se conoce que el sueño aumenta el factor liberador de la hormona de crecimiento (HC), la prolactina (PRL), la insulina (INS), la melatonina (MLT), el interferón, etc., (ver cuadro No.6) lo que explicaría la función regenerativa e inmunocompetente del sueño como se ha mencionado. Entre las que disminuyen durante el sueño, constan principalmente la hormona adrenocorticotrópica (HACT) y la hormona estimulante la tiroides (HET).

Se ha comprobado que la somatotropina u hormona de crecimiento (HC), presenta un pico de secreción a la 1/2 hora del adormecimiento, aproximadamente, mientras

que el pico de la prolactina (PRL) aparece 40 minutos después del pico de la HC. Por el contrario, la secreción de la hormona tiroidea y en cierta medida del cortisol, desaparecen al comienzo del sueño. La HET exhibe su pico máximo de secreción al final de la actividad diurna, inmediatamente antes del adormecimiento, y la secreción de cortisol acontece hacia el final del período de sueño, preparando al organismo para la vigilia.²⁸

La melatonina induce el sueño por acción del núcleo supraquiasmático (SPQ) influenciada por la oscuridad de la noche y suprimida por la luz del día, en el ciclo sueño-vigilia. La MLT se produce a partir de la serotonina (aminoácido triptófano) principalmente en la glándula pineal y su síntesis depende de las condiciones de luz ambiental. Los niveles durante la noche son más altos entre los 1 y 5 años de edad, luego disminuye constantemente hasta la pubertad a un 75%. La producción de melatonina es desencadenada por la luz por estímulo hacia las células foto receptoras de la retina que terminan en la glándula pineal donde se produce la melatonina.²⁹ Existen 2 tipos de receptores de melatonina MT1 y MT2, siendo los MT2 los más importantes para su función.

También las gonadotropinas (hormona foliculo estimuladora HFE y hormona luteinizante HL) -cuando la pubertad se inicia aumentan con el sueño, especialmente la HL. En la edad adulta ese aumento nocturno disminuye. En los varones jóvenes durante la noche también ascienden los niveles séricos de testosterona, en coincidencia con el primer episodio de sueño con movimientos oculares rápidos.³⁰

Glucosa

Estudios recientes indican que el momento del día (ritmo circadiano) y el sueño no solamente influye en la secreción hormonal hipofisaria, sino también en otros mecanismos metabólicos, como el de la regulación de la glicemia y el de la producción de insulina. Así, por ejemplo, la tolerancia a la glucosa varía durante el día de manera significativa, comienza a elevarse por la tarde y asciende hasta media noche. Parece ser que, en condiciones normales la tolerancia a la glucosa depende de la hora del día (ritmo circadiano) y no del ciclo del sueño, que simplemente se superpone y no es un factor determinante al respecto.³¹

Insulina

La secreción de insulina también varía durante el sueño. Según el trabajo de Kern et al.³² el sueño REM coincide con una disminución en los valores de insulina y el NREM con un aumento, sobre todo al inicio de esta fase del sueño. Los niveles de insulina decrecen coincidiendo con los despertares, generalmente cortos, que puedan producirse durante el sueño.

El glucagón se comporta exactamente igual que la insulina en relación al sueño. Estos hallazgos sugieren la

existencia de una interacción entre el sistema nervioso central y la actividad secretora del páncreas.

Spiegel et al.³³ han analizado las variaciones hormonales que ocurren después de un período de privación de sueño (4 horas de sueño al día durante 6 días consecutivos) y las han comparado con las que se observan tras un período de sueño normal (12 horas al día durante 6 días consecutivos) destacando entre las principales diferencias, la intolerancia a la glucosa por probable aumento del tono simpático y disminución en la actividad de las células beta del páncreas y la presencia de un péptido intestinal vasoactivo (PIV).

PIV o VIP (siglas en inglés) es un neurotransmisor del sistema vegetativo no-adrenérgico no-colinérgico que puede detectarse en numerosos órganos y sistemas de la economía. Varios trabajos experimentales han demostrado que el VIP participa en la regulación del sueño, en particular en la inducción del sueño REM, al actuar sobre la formación reticular pontina. Su administración central a animales de experimentación conlleva la rápida aparición de un sueño en fase REM.³⁴

Murk et al.³⁵ administraron diferentes dosis de VIP a seres humanos por vía intravenosa durante el sueño (entre las 22:00 y las 01:00 horas). Según los mencionados autores el PIV determina que los ciclos de sueño sean más prolongados, con un aumento en la duración tanto del sueño REM como en la del NREM.

Las Adenosinas

Durante el proceso de inducción del sueño, la concentración de ATP, de ADP y AMP aumenta en las células cerebrales promoviendo el estado de reposo. El trifosfato de adenosina o adenosintrifosfato (ATP) es la molécula utilizada por los organismos vivos como fuente de energía. La molécula está formada por una base purinérgica (adenina) unida a un azúcar pentosa, a la que también se unen tres grupos.³⁶

La adenosina es un factor endógeno resultante del metabolismo del ATP en neuronas y glía que se acumula en el medio extracelular y que es capaz de ejercer acciones reguladoras sobre circuitos del ciclo vigilia sueño. Actúa a través de los receptores purinérgicos A1 y A2 y son antagonizados por la cafeína y teofilina.

El sueño y la vigilia son estados interdependientes que presentan mecanismos fisiológicos para mantener un equilibrio dinámico entre sus proporciones, existe pues una regulación homeostática entre estos estados en que participaría activamente la adenosina al acumularse progresivamente en el transcurso del día, promoviendo en la noche a la inducción y persistencia del sueño, que se pone especialmente de manifiesto en situaciones de privación de sueño.

Neuropéptidos

En 1910, Pieron descubrió que la administración de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) de un

perro dormido realizada a un perro despierto, provocaba el sueño en éste último. En 1963, Monnier descubrió la existencia del DSIP (Delta Sleep Inducing Peptide).

El DSIP existe hoy en forma sintética. A partir de entonces, se han aislado otros péptidos en el LCR y en la orina, principalmente: el Sleep Promoting Factor (Openheimer), los Motor Holter Activities Reducing Factors (Borbely), la arginina, la MLT y el factor S.³⁷ La regulación exacta del ciclo vigilia-sueño está lejos de ser conocida, dado que en él intervienen influencias a largo plazo (temperatura, estación del año, ciclo menstrual etc.)

Orexinas o hipocretinas

Son importantes para mantener y estabilizar el estado de encendido y apagado del ciclo sueño-vigilia y de esta manera evita los problemas que pueden observarse como ocurre en ciertos trastornos del sueño en los cuales existen estados incompletos y transitorios del mismo. Por ejemplo la intromisión de sueño dentro de la vigilia mientras maneja, puede tener resultados catastróficos en un paciente con narcolepsia, o la intromisión de la atonía del sueño REM dentro de la vigilia contribuiría a la cataplejía.³⁸

Las alucinaciones que ocurren al inicio del sueño representan una inusual expresión temprana del sueño REM en el ciclo del sueño, así como en el trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM) se pierde la atonía normal de esta etapa por el movimiento de la vigilia.

Debe señalarse también que la duración del sueño es muy importante, ya que como es conocido una menor cantidad de sueño sostenido, afectan al nivel de circulación de factores neuroendocrinos que regulan el hambre y el apetito. Dos días solo con 4 horas de sueño se asociaron con una disminución del 18% en los niveles de la hormona leptina anorexígena. La restricción del sueño también se asocia con un aumento de casi 28% en los niveles diurnos de la grelina factor orexígeno. El recíproco cambio en la leptina y la grelina que se observó en respuesta a la restricción del sueño se asoció con un 24% aumento de hambre y un aumento del 23% en el apetito.^{39,40}

Referencias

1. Aguirre RI, Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2006;15: 99-106
2. Moore RY. The New Neuroanatomy of Sleep-Wake Regulation. *Medscape Neurology & Neurosurgical*, December 2003
3. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437(7063): 1257-1263
4. Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R. Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptico area neurons. *J Neurosci* 2006; 26(37): 9426-9433.
5. Laureys S, Peigneux P, Phillips C, et al. Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 2001-105: 521-525
6. Stevens MS. Normal Sleep, Sleep Physiology, and Sleep deprivation in e-medicine.medscape.com. Oct 29, 2008
7. Saper CB. The Neurobiology of Sleep. *Continuum (Minneapolis)* 2013, 1(1):19-31.
8. Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, et al. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET. *Brain Res* 1997; 770:192-201
9. Espana, Rodrigo A, Scammell, Thomas E. Sleep Neurobiology for the Clinician. *Sleep*. 2004; 27:811-820
10. Grigg-Damberger M. Normal sleep: Impact of age, Circadian rhythms, And sleep debt. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(3): 31-84.
11. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 1993; 265: 1148-1154
12. Barirga-Ibars C, Rodríguez-Moratinos AB, Esteban S, Rial RV. Interrelaciones entre el sueño y el estado inmune. *REV NEUROL* 2005; 40: 548-56
13. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-307
14. Blasi A, Jo J, Valladares E, Morgan BJ, Skatrud JB, Khoo MC. Cardiovascular variability after arousal from sleep: Time-varying spectral analysis. *Journal of Applied Physiology* 2003; 95(4):1394-1404
15. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J, Cunningham D, Curcher D, Purcell H, Fox K. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze-Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *American Journal of Cardiology* 1993, 71(7):611-614.
16. Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 1969;3:476-485.
17. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21:510-522.
18. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Heart* 2004; 90:347-352.
19. Mszczynski A, Murray BJ. Neurobiological Aspects of Sleep Physiology. *Neurol Clin* 30 (2012) 963- 985
20. Simon PM, Landry SH, Leifer JC. Respiratory control during sleep. In: Lee-Chiong TK, Sateia MJ, Carskadon MA, eds. *Sleep Medicine*. Philadelphia: Hanley and Belfus 2002. Pp. 41-51.
21. Lombardia F, Paratib G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovascular Research* 45 (2000) 200-211

22. Douglas, NJ. Respiratory physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005; Pp. 224–229.
23. Rosenthal MS. Physiology and Neurochemistry of Sleep. *American Journal of Pharmaceutical Education* 1998; 68:204-208
24. Van Cauter E. Endocrine physiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier/Saunders 2000. Pp. 266–278
25. De Andrés I, Garzón M, Núñez A, Rodrigo–Angulo M. Fisiología del sueño. In: Velayos JL. *Medicina del sueño, enfoque multidisciplinario*. Buenos Aires, Madrid: Editorial médica panamericana 2009. Pp. 23-24.
26. Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med*. 2003 Jul; 254 (1):13-22.
27. Nieto Barbero MA, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Sanchez Alarcos, JMF, Alvarez-Sala Walther JL. Las hormonas, el sueño y la respiración. *Monografías Neumomadrid volumen VI*, 2004; 73-86.
28. Molitch ME. Neuroendocrinology. En: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 4ª ed. Nueva York: McGraw-Hill. 2001. p. 111-71.
29. Culebras A. La Neurosomnología; Vanguardia de la Neurología. *Conferencia Barraquer-Lafora. Neurología* 98; 14(7): 335- 348
30. Roffwarg HP, Sachar EJ, Halpern F, Hellman L. Plasma testosterone and sleep: relationship to sleep stage variables. *Psychosom Med* 1982; 44: 73-84.
31. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-42.
32. Kern W, Offenheuer S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1541-7
33. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005 ;99:2008–2019
34. Kohlmeier KA, Reiner PB. Vasoactive intestinal polypeptide excites medial pontine reticular formation neurones in the brainstem rapid eye movement sleep-induction zone. *J Neurosci* 1999; 9: 4073-81.
35. Murk H, Guldner J, Colla-Muller M, Frieboes RM, Schier T, Widemann K, et al. VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. *Am J Physiol* 1996; 271: 905-911
36. Carús-Cadavieco M, De Andrés I. Adenosina y control homeostático del sueño. *Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño. Rev Neurol* 2012; 55 (7): 413-420
37. Steiger A, Holsboer F. Neuropeptides and human sleep. *Sleep*. 1997 Nov; 20 (11): 1038-52.
38. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
39. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Couter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004b;141: 846–850.
40. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E (2004) Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med* 1(3): e62. Epub 2004 07 de diciembre.