

Caso: Michael, comienza a tener miedo al irse a dormir debido a las experiencias desagradables de sus sueños. Al tumbarse en la cama, esperando el sueño, sentía una sensación de parálisis. A veces, antes de que sonara el despertador se sentía incapaz de moverse, pero cuando éste sonaba lo apagaba ¿estaba paralizado? ¿Se estaba volviendo loco? Tenía pesadillas muy reales en las que intentaban matarle y él no se podía mover. Esto le producía falta de concentración en su trabajo. En la presentación de un proyecto, se vio sin fuerzas y cayó al suelo. Todos le preguntaban cómo estaba, y él trató de contestar pero sólo podía mover los ojos. A los pocos segundos se recuperó.

Le comentó al médico que últimamente dormía cortas siestas tras una súbita necesidad de dormir (unos cinco minutos) y no se levantaba somnoliento. El médico, valoró los síntomas: crisis de sueño, parálisis antes de dormirse y despertarse, el desvanecimiento en el trabajo... y le diagnosticó narcolepsia (problema relativo a cómo el cerebro controla el sueño). Le dijo que pasara una noche en el laboratorio de sueño para confirmar el diagnóstico, y le tranquilizó comentándole que por lo general la narcolepsia puede controlarse con medicamentos

1. DESCRIPCIÓN FISIOLÓGICA Y COMPORTAMENTAL DEL SUEÑO

Por lo general el sueño se considera un estado, y sin embargo es una conducta. Solemos concebir las conductas con actividades que implican movimientos (andar, hablar...) y salvo los movimientos oculares rápidos, el sueño no se caracteriza por el movimiento.

El sueño se caracteriza por necesidad de dormir y búsqueda de un lugar tranquilo, cálido y confortable para permanecer ahí durante unas horas. Como solemos recordar poco lo que sucede mientras dormimos, tendemos a considerarlo como un estado de consciencia en vez de una conducta. El cambio en la consciencia es indudable, pero no debería impedirnos darnos cuenta de los cambios comportamentales.

• FASES DEL SUEÑO

El estudio del sueño se suele hacer en un laboratorio de sueño. El investigador prepara a la persona que va a dormir para obtener los parámetros electrofisiológicos, colocándole electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar el **electroencefalograma (EEG)** y sobre la barbilla para detectar la **actividad muscular mediante el electromiograma (EMG)**. Otros electrodos en el borde externo de los ojos registran los **movimientos oculares en un electroculograma (EOG)**. También pueden utilizarse **otros electrodos** y dispositivos de transducción **para registrar medidas neurovegetativas**, tales como frecuencia cardiaca, respiración y conductancia de la piel.

Durante la **vigilia**, el EEG de una persona normal muestra dos patrones básicos de actividad:

- **Actividad alfa**: actividad eléctrica de **ondas regulares, y frecuencia moderada, entre 8 y 12 Hz**, que se registra en el cerebro. Se asocia a estado de **relajación**. Es frecuente cuando se tienen los ojos cerrados pero también se puede dar con los ojos abiertos.
- **Actividad beta**: **actividad eléctrica irregular de 13 a 30 Hz** (en su mayoría ondas de **baja amplitud**) que se registra en el cerebro. Se suele asociar a un **estado de arousal o activación cortical**. La actividad beta es **asincrónica** - refleja el hecho de que muchos circuitos neurales cerebrales diferentes están procesando activamente información-. Ocurre **cuando la persona está alerta, atenta al entorno, pensando o concentrada**.

Fases del sueño:

Sueño No REM

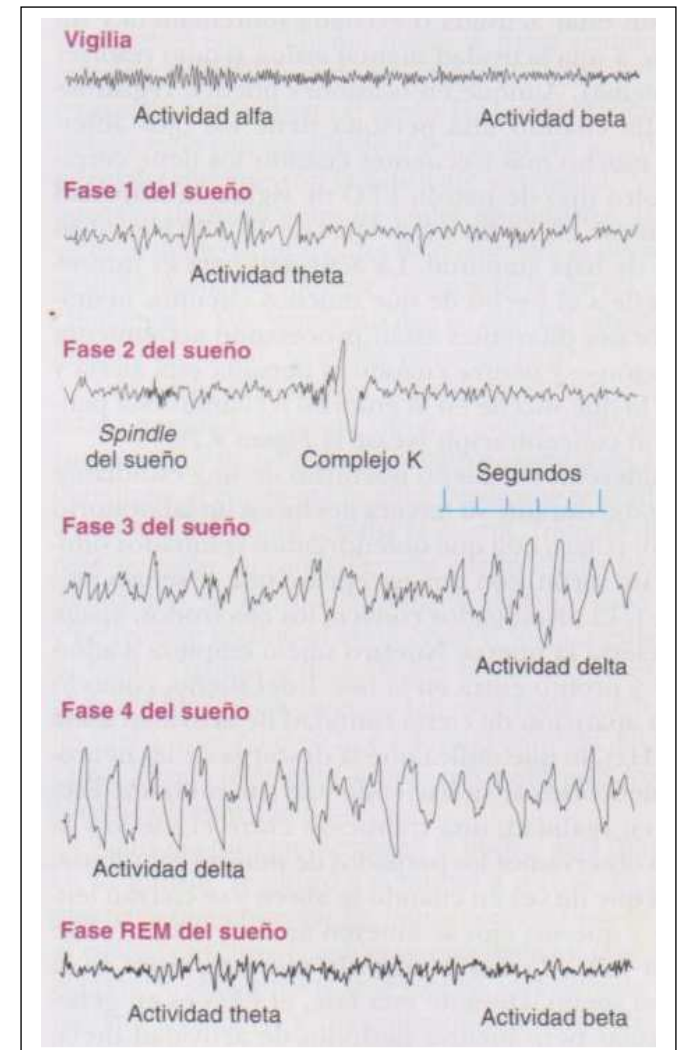
Las **fases del sueño no REM (de la 1 a la 4)** se definen por su actividad EEG. Las **fases 3 y 4 (sueño de ondas lentas)** son las más profundas.

- **Primera fase**: cuando el sujeto empieza a adormecerse. **Actividad theta**: Hay una actividad en el EEG de **3,5 a 7,5 Hz** que ocurre intermitentemente durante las primeras fases del sueño de ondas lentas y el sueño REM. Indica que la descarga de las neuronas del neocórtex se va haciendo más sincronizada. Esta **fase es una transición entre el sueño y la vigilia**. Los párpados se abren y cierran lentamente, y los ojos se mueven arriba y abajo. Al cabo de unos **10 minutos** se entra en la segunda fase. **En esta fase existen periodos alternativos de actividad alfa, actividad rápida irregular y actividad theta**.
- **Segunda fase**: el EEG es irregular, pero incluye periodos de **actividad theta, spindles (o husos) del sueño** - breves salvas de ondas de 12 a 14 Hz que ocurren de dos a cinco veces por minuto durante las fases 1 a 4 del sueño- y **complejos K** -ondas agudas y repentinas que sólo suelen observarse en la fase 2, y ocurren espontáneamente del orden de uno por minuto, y a menudo pueden provocarse con un ruido inesperado.

Estudios con RMf señalaron que los complejos K, desencadenados por un estímulo auditivo, representan un mecanismo de inhibición que protege del despertar al durmiente.

Parece ser que los complejos K son los precursores de las ondas delta, las cuales se registran en las fases más profundas del sueño.

El sujeto está ahora profundamente dormido pero si se le despierta puede pensar que estaba despierto. Unos 15 minutos más tarde entra en la fase 3.



- **Tercera fase:** aparece la **actividad delta** (actividad eléctrica sincronizada, regular, de menos de 4 Hz, que se registra en el cerebro. Ocurre durante las fases más profundas del sueño de ondas lentas) de amplia amplitud.

- Las **fases 3 y 4** no están muy delimitadas. En la **fase 3** hay entre un 20 y un 50% de actividad delta; en la **fase 4** hay más de un 50%. Como la actividad EEG de ondas lentas predomina durante las fases 3 y 4 del sueño, a estas dos fases se las conoce como **sueño de ondas lentas**.

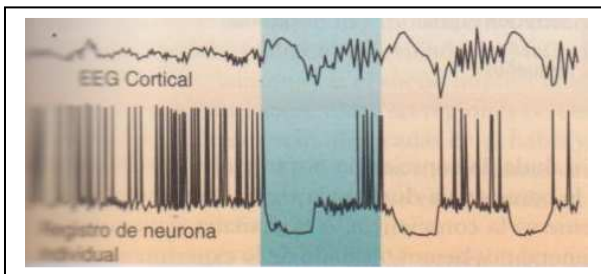
El sueño de ondas lentas (sueño no REM) se caracteriza por actividad EEG sincronizada durante sus fases más profundas.

La particularidad más importante de la **actividad de ondas lentas** durante el sueño son las **oscilaciones lentas de menos de 1 Hz**. Cada oscilación **consta de una sola onda bifásica (descendente y ascendente) de alta amplitud** y con una frecuencia ligeramente inferior a 1 Hz.

La primera parte de la onda indica un **estado de descenso** (periodo de inhibición durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza están en reposo y no responden). Parece ser que durante estado de descenso las neuronas neocorticales pueden reponerse.

La segunda parte de dicha onda indica un **estado de ascenso** (periodo de activación durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza descargan brevemente con una frecuencia alta)

Otros componentes del sueño de ondas lentas, entre ellos los complejos k, los spindles del sueño y las ondas delta, están sincronizados con dichas oscilaciones lentas.



Registro EEG de una neurona individual del neocórtex de un gato dormido durante el sueño de ondas lentas.

En la derecha de la imagen se ven tres oscilaciones lentas. En cada una de ellas se observa un spindle del sueño. Durante la fase descendente de la oscilación lenta (estado de descenso), la neurona está hiperpolarizada y no responde. Durante la fase ascendente (estado de ascenso) la neurona se despolariza y si responde.

Estas oscilaciones lentas que ocurren en el sueño juegan un papel importante en el aprendizaje y memoria.

Sueño REM o paradójico

- **Fase de sueño REM** (rapid eyed movements): Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño (unos 45 minutos después de que haya empezado la fase 4), se registran cambios fisiológicos. El **EEG** se vuelve **desincronizado** en su mayor parte (con algunas ondas theta diseminadas). Existe un movimiento rápido de ojos cerrados (se aprecia con el EOG, o directamente a través del abultamiento de la córnea). La señal del EMG se vuelve plana (pérdida del tono muscular; salvo alguna sacudida muscular ocasional (twitching) en el sueño REM se está paralizado).

La fase 4 es la más profunda del sueño (solo sonidos fuertes despiertan al sujeto, levantándose aturrido y confuso).

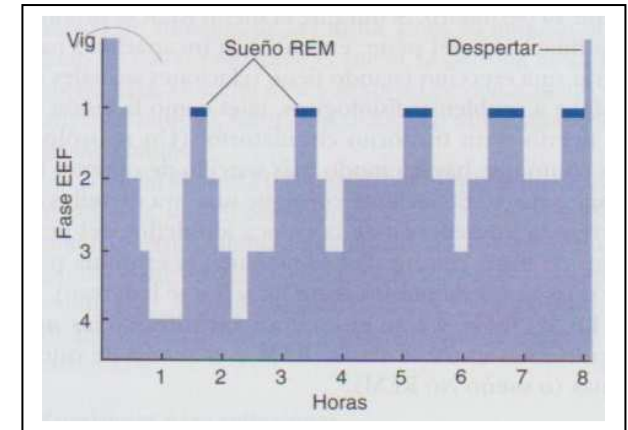
Durante el sueño REM, puede que una persona no reaccione a los ruidos, pero puede alertarse ante un estímulo significativo (ej, escuchar su nombre), y al despertarse parece estar alerta y atento. Si le preguntamos nos dirá que ha estado soñando. Los sueños del sueño REM suelen tener una estructura narrativa. Si al sujeto se le despierta durante el sueño de ondas lentas, nos dirá que no estaba soñando, aunque si le insistimos igual nos relata algún pensamiento, imagen o emoción.

Durante el resto de la noche, se alternan periodos de sueño REM y periodos de sueño no REM. Cada ciclo dura en torno a 90 minutos (con un episodio de sueño REM de 20-30 minutos). Es decir, en un sueño de 8 horas habrá 4-5 periodos de sueño REM.

La imagen representa un hipnograma de la estructura habitual de las fases del sueño nocturno.

En el eje vertical se indica la actividad EEG que se está registrando, por lo que el sueño REM y la fase 1 están en la misma línea, porque sus patrones de actividad EEG son similares.

La mayor parte del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) tiene lugar durante la primera mitad de la noche. En los episodios siguientes de sueño No REM cada vez hay más cantidad de fase 2 y los episodios de sueño REM (marcados con barras horizontales) se van haciendo más prolongados.



El hecho de que el sueño REM ocurra regularmente cada 90 minutos, sugiere la existencia de un mecanismo regulador (en condiciones normales, el sueño no REM precede al sueño REM). Después de cada episodio de sueño REM existe un período mínimo de tiempo durante el cual éste no puede volver a ocurrir.

El carácter cíclico del sueño REM parece estar controlado por un "reloj cerebral" que también regula un ciclo de actividad que continúa dándose durante la vigilia.

Durante la parálisis del sueño REM, la mayoría de las neuronas motoras raquídeas y craneales están inhibidas (no las que controlan la respiración o los ojos). A la vez, el cerebro está muy activo: el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se incrementan y, además, se produce una erección del pene en el hombre (no indica sueños con contenido sexual) y secreciones vaginales en la mujer. Independientemente, se pueden tener sueños con contenido manifiestamente sexual, con eyaculaciones y orgasmos durante el sueño (emisiones nocturnas o "sueños húmedos").

Clínicamente, la erección del pene durante el sueño REM, se estudia para evaluar las causas de la impotencia. Mediante un dispositivo, se mide el diámetro del pene durante la noche. Si durante el sueño REM hay dilatación del pene, la incapacidad para lograr una erección cuando tiene relaciones sexuales, no se debe a causas fisiológicas (lesión de un nervio, trastornos circulatorios...). Un neurólogo mostró un modo más sencillo y curioso de obtener los mismos datos: se humedece una tira de sellos y se coloca alrededor del pene, si por la mañana los puntos que unen los sellos se han roto, es que ha habido erección del pene.

| PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS | |
|--|--|
| SUEÑO REM | SUEÑO NO REM |
| EEG desincronizado (ondas rápidas e irregulares) | EEG sincronizado (ondas lentas) |
| Ausencia de tono muscular (parálisis) | Tono muscular moderado |
| Movimientos oculares rápidos | Movimientos oculares lentos o ausentes |
| Erección del pene o secreción vaginal | Ausencia de activación genital |
| Ensueños, reactividad a estímulos externos | |

• ACTIVIDAD MENTAL DURANTE EL SUEÑO

Durante el sueño disminuye la respuesta a estímulos ambientales, pero no es un estado de inconsciencia. La consciencia en el sueño es diferente a la vigilia. Por la mañana, normalmente nos olvidamos de lo experimentado en el sueño, pero esto no quiere decir que no se tenga consciencia.

El índice de flujo sanguíneo cerebral durante el sueño REM es alto en la corteza visual de asociación, y bajo en la corteza visual primaria y prefrontal.

La ausencia de actividad en la corteza visual primaria refleja el hecho de que los ojos no están recibiendo aferencias visuales, mientras que el alto nivel de actividad en la corteza visual de asociación refleja indudablemente las alucinaciones visuales que están ocurriendo durante el sueño. La corteza prefrontal, participa en planificar la conducta, mantenerse al tanto de cómo se organiza la secuencia temporal de acontecimientos y distinguir entre realidad e ilusión.

Madsen y colaboradores, señalaron que el sueño posee una buena imaginación visual pero poco organizada en lo referente al tiempo (se entremezcla el pasado con el presente...). **Melges** apuntó "a menudo el durmiente no tiene sensación de esforzarse para conseguir un objetivo a largo plazo, es arrastrado en el tiempo por circunstancias que surgen de modo imprevisible". Esta cita podría describir la vida cotidiana de una persona con lesión en la corteza prefrontal.

Varios autores, relacionan los movimientos oculares del sueño REM, con las imágenes visuales que suceden en el sueño. Además, determinados mecanismos cerebrales que se activan durante un sueño son los mismos que se activarían si los acontecimientos del sueño fueran reales (ej, los mecanismos motores corticales y subcorticales se activan durante un sueño en el que hay movimiento; si el sueño implica hablar y escuchar, se activan las regiones cerebrales del durmiente implicadas en ello).

Aunque durante el sueño REM tienen lugar sueños narrativos, durante el sueño de ondas lentas (no REM) también puede haber actividad mental (es más, algunos de los sueños más terroríficos ocurren durante este sueño, especialmente en la fase 4). Se deben distinguir las pesadillas del sueño REM, y los terrores nocturnos del sueño de ondas lentas. La opresión en el pecho se atribuye a dificultades respiratorias que acompañan a los terrores nocturnos.

2. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Al pasar aproximadamente un tercio de nuestra vida durmiendo, los trastornos del sueño pueden repercutir en nuestra calidad de vida, y afectarnos cuando estamos despiertos.

• INSOMNIO

Afecta ocasionalmente a un 25% de la población y habitualmente a un 9%. **El insomnio en sí mismo no es una enfermedad, puede deberse a depresión, dolor, enfermedad o ansiedad anticipatoria ante un evento agradable.** La cantidad de sueño que requiere cada individuo es variable. Para un "corto" durmiente, 5 horas pueden ser suficientes, y para un "largo" durmiente 10 pueden ser escasas. Para definir el insomnio se debe tener en cuenta la necesidad de sueño de cada persona; y también es importante considerar la falta de fiabilidad de los autoinformes (la prescripción de medicación para dormir se suele basar en los síntomas que cuenta el paciente; a pocos se les hace un estudio del sueño), siendo el insomnio uno de los pocos problemas clínicos que el médico trata sin prueba clínica objetiva de su existencia.

Estudios de sueño a pacientes que se quejan de insomnio, demuestran que la mayoría de ellos subestiman la cantidad de tiempo que duermen en realidad.

Rosa y Bonnet (2000) evaluaron en un estudio a personas aquejadas de insomnio y a personas sin este problema, no encontrando diferencias entre los dos grupos, salvo en la personalidad (pudiendo ser esta la causa de dichas quejas).

La finalidad de los fármacos para dormir siempre ha estado centrada en conciliar el sueño, pero su objetivo final debe ser despertarse bien (si duermes bien y te levantas confuso, como con resaca... no sería efectivo el tratamiento). Es decir, una valoración realista de los fármacos utilizados para dormir, debe hacerse durante la vigilia del día siguiente.

Un tipo específico de insomnio se debe a la dificultad de dormir y respirar al mismo tiempo. Los pacientes con este trastorno padecen **apnea del sueño** (cese de respiración durante el sueño). Durante un periodo de apnea del sueño, el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula a quimiorreceptores, provocando que la persona se despierte jadeando para poder respirar. Se recobran los valores normales de oxígeno en sangre, la persona se duerme, y el ciclo se vuelve a repetir. Quienes padecen esta alteración suelen sentirse somnolientas y aturcidas durante el día. **Muchos casos de apnea del sueño se deben a obstrucción de las vías respiratorias, que pueden solucionarse con procedimientos quirúrgicos o con dispositivos que se colocan en la cara y suministran aire a presión que mantiene abiertas las vías abiertas.**

Un estudio realizado por **Zhu y cols.** Sugirió que los periodos de anoxia que tienen lugar durante la apnea del sueño pueden dañar neuronas con un papel importante en mantener la vigilia y el estado de alerta. Privaron de oxígeno de forma intermitente a ratones y estos presentaron una degeneración de neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas del mesencéfalo y la protuberancia.

• **NARCOLEPSIA**

Narcolepsia: trastorno neurológico caracterizado por episodios de sueño irresistible en momentos inapropiados.

Sus síntomas son:

- **Crisis de sueño:** es la **necesidad irresistible de dormir**, que puede ocurrir en cualquier momento (suele darse en situaciones monótonas o aburridas). Este episodio de sueño **suele durar de 2 a 5 minutos**, y por lo general la persona se despierta despejada.

- **Cataplejía:** es el más sorprendente. **Parálisis total que ocurre durante la vigilia.** La persona sufre un grado variable de debilidad muscular; en ocasiones queda totalmente paralizada y cae al suelo. **Yace plenamente consciente** durante segundos o minutos. Lo que ocurre es que la atonía muscular (fenómeno del sueño REM) se produce en un momento inapropiado. Esta pérdida de tono muscular se debe a una intensa inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal. Si esto sucede durante la vigilia, se pierde el control de los músculos (al igual que en sueño REM, la persona sigue respirando y puede controlar los movimientos oculares).

La cataplejía es diferente a la crisis de sueño narcoléptica. La suele desencadenar una reacción emocional fuerte (risa, ira,...) o un esfuerzo físico brusco (más si le sorprende desprevenido, como intentar alcanzar un objeto lanzado repentinamente). **Guilleminault, Wilson y Dement** apuntaron que incluso personas que no padecen cataplejía a veces pierden la fuerza muscular después de un gran episodio de risa. Situaciones corrientes que desencadenan cataplejía son conseguir que un niño obedezca, o el acto de hacer el amor. Otro ejemplo es el caso con el que se introduce el tema.

Wise, señala que los pacientes con narcolepsia evitan situaciones que evoquen emociones fuertes para no desencadenar una crisis de cataplejía.

- **Parálisis del sueño:** suele darse justo antes de que la persona se quede dormida o al despertarse por la mañana. La parálisis del sueño REM a veces se infiltra en la vigilia, pero en un momento en que no representa un peligro físico, justo antes o después del sueño normal (cuando el individuo está tumbado). Una persona puede reaccionar y superar la parálisis del sueño si se le toca o escucha a alguien llamándole.
- **Alucinaciones hipnagógicas:** ensueños vividos que ocurren justo antes de que una persona se quede dormida; se acompañan de parálisis del sueño. A veces, la actividad mental propia del sueño REM irrumpe durante la parálisis del sueño, es decir, se tienen sueños mientras se yace despierto, paralizado. Estos episodios llamados alucinaciones hipnagógicas, pueden aterrar al paciente (como en el caso introductorio al tema).

La narcolepsia se debe a una anomalía cerebral que altera los mecanismos neurales que controlan diversos aspectos del sueño y del arousal (nivel de activación). **Los pacientes con narcolepsia tienen dificultades para estar despiertos**, de modo que ciertos fenómenos del sueño REM irrumpen en su estado de vigilia. A menudo estos pacientes **carecen del sueño de ondas lentas** (normalmente por la noche los sueños comienzan así), y se pasa directamente de la vigilia al sueño REM. Además **su sueño suele estar fragmentado** (interrumpido por periodos de vigilia).

La narcolepsia en humanos es poco frecuente (1/2.000). Este trastorno hereditario se relaciona con un gen que se encuentra en el cromosoma 6, pero está influido por factores ambientales desconocidos.

Se han hecho estudios con camadas de perros afectados de narcolepsia para estudiar su causa en humanos. **Lin y cols** descubrieron que la narcolepsia canina se debe a la mutación de un gen específico, cuyo resultado es un receptor de un **neurotransmisor peptídico** descubierto recientemente llamado **hipocretina u orexina (péptido que producen las neuronas cuyo soma celular se localiza en el hipotálamo. Su deficiencia causa narcolepsia)**. Este péptido desempeña una función en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo.

Existen dos receptores de orexina. La mutación responsable de la narcolepsia canina implica al receptor B de la orexina. Estudios con ratones, en los que con una mutación dirigida se afectaba al gen de la orexina, dieron como resultado síntomas de narcolepsia. En otro experimento, se elaboró una toxina que solo afectaba a las neuronas orexinérgicas; tras su aplicación en ratas, la destrucción del sistema orexinérgico produjo los mismos síntomas (siendo ésta la causa de narcolepsia en humanos).

En el LCR de sujetos con narcolepsia suele haber una ausencia total de orexina. Se ha planteado la hipótesis de que la causa de la narcolepsia es un trastorno hereditario que hace que el sistema inmunitario destruya las neuronas que segregan orexina.

Niveles altos de orexina pueden deberse a la mutación de un gen responsable de la producción del receptor B de la orexina (la misma mutación que causa la narcolepsia canina).

Existen casos con manifestaciones tempranas de narcolepsia (antes de los dos años de edad) en las que existe una alteración genética diferente: mutación del gen responsable de la producción de orexina). En otro caso se manifestó la narcolepsia después de un ACV que afectó al hipotálamo (el LCR tenía un nivel bajo de orexina posiblemente porque la apoplejía dañó las neuronas orexinérgicas).

Tratamiento de la narcolepsia: Las crisis del sueño con estimulantes y los otros síntomas con agonistas serotoninérgicos.

- Para la crisis del sueño: con estimulantes como el metilfenidato (Ritalin), un agonista de las catecolaminas.

- Los fenómenos relacionados con el sueño REM (cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas): con antidepresivos (favorecen la actividad serotoninérgica como la noradrenérgica). En individuos con depresión se observan alteraciones del patrón del sueño REM; el hecho de que los fármacos que mejoran la depresión supriman los fenómenos del sueño REM, no debe ser una coincidencia.

- Actualmente se utiliza el modafinilo (estimulante) que actúa sobre las neuronas orexinérgicas y aumenta la expresión de la proteína Fos en neuronas hipocretinérgicas, lo que indica que las neuronas se han activado.

• TRASTORNO DE CONDUCTA DURANTE EL SUEÑO REM

El sueño REM se acompaña de parálisis, y aunque la corteza motora y los sistemas motores están activados, no podemos movernos. Si no fuera por la parálisis, representaríamos nuestros sueños. La conducta de los sujetos que manifiestan este trastorno corresponde al contenido de sus sueños.

Es una enfermedad neurodegenerativa (con cierto componente genético) **que afecta a los mecanismos cerebrales que producen la parálisis (o atonía muscular) durante el sueño REM. Los pacientes afectados representan sus sueños.**

Ejemplo: persona que sueña que es un jugador de fútbol americano, golpea a otros jugadores, corre...; al despertarse se encuentra de pie, y se da cuenta de que ha golpeado el espejo, lámparas, cómoda...

Se suele asociar con otros trastornos neurodegenerativos como el Parkinson y la atrofia multiorgánica. Estos trastornos se denominan alfa-sinucleinopatías, ya que implican la inclusión de una proteína alfa-sinucleína en las neuronas en degeneración. Este trastorno puede deberse a un daño cerebral (ej, en los circuitos neurales troncoencefálicos que controlan el sueño REM).

Los síntomas son opuestos a los de la cataplejía: dejan de presentar parálisis durante este tipo de sueño.

Tratamiento: clonacepam (benzodiazepinas). Los fármacos utilizados para tratar la cataplejía, agravarían el cuadro.

• TRASTORNOS ASOCIADOS AL SUEÑO DE ONDAS LENTAS

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente en su fase más profunda, la 4, algunas personas sufren conductas de inadaptación: enuresis nocturna (mojar la cama), sonambulismo y terrores nocturnos. Estos episodios se dan con más frecuencia en niños (generalmente se supera cuando maduran).

La enuresis se suele tratar con entrenamiento, existe un método basado en un circuito electrónico que hace sonar un timbre con las primeras gotas de orina.

Los terrores nocturnos se manifiestan con gritos, pulso acelerado, temblores... y ningún recuerdo de lo que le ha producido el terror.

El sonambulismo en adultos parece tener un componente genético. **En ocasiones el sonambulismo despliega conductas complejas, como el trastorno de ingesta asociado al sueño (se levantan por la noche y comen. No recordando en la mayoría de los casos el episodio por la mañana).** Para solventar este problema suelen utilizar estrategias como mantener los alimentos bajo llave, o hacer uso de alarmas que les despiertan.

Ninguno de estos fenómenos se relaciona con el sueño REM: (un sonámbulo no representa un sueño).

El trastorno de ingesta asociado al sueño responde bien a los agonistas dopaminérgicos y fármacos ansiolíticos. El hecho de que este trastorno se de en varios miembros de una familia, sugiere un componente genético. Además, suele asociarse con la toma de ciertos medicamentos para tratar el insomnio.

3. ¿POR QUÉ DORMIMOS?

Las personas pueden suicidarse negándose a comer o beber, pero no pueden enfrentarse a la necesidad de dormir. Se piensa que la función principal del sueño de ondas lentas es permitir descansar al cerebro. Sueño de ondas lentas y REM favorecen el aprendizaje; el REM además, favorece el desarrollo del cerebro. **Las dos principales explicaciones de la función del sueño son que cumple una función adaptativa o que proporciona un período de restauración.**

• FUNCIONES DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS

El sueño es un fenómeno universal en los vertebrados. Todos los mamíferos y las aves duermen. Los reptiles también duermen, y los peces y anfibios entran en periodos de inactividad que también podría denominarse sueño.

Sólo los vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) manifiestan un auténtico sueño REM, con atonía muscular, signos EEG de desincronización cortical, y movimientos oculares rápidos.

El hecho de que todos los vertebrados duerman, incluso algunos que estarían mejor sin hacerlo, sugiere que el sueño es algo más que una respuesta adaptativa.

Algunos mamíferos como el delfín del Índico (vive en aguas muy turbias), aparentemente estarían mejor sin dormir. Este animal a lo largo de los años se ha vuelto ciego ya que no necesitaba la vista (se orienta mediante un sistema de sonar). Para este animal el estar dormido supone un riesgo, ya que nunca deja de nadar y esto podría ocasionarle lesiones. En un estudio se comprobó que estos animales duermen unas 7 horas al día (en breves siestas de 4-60 minutos). Si el sueño sólo fuera una respuesta adaptativa, debería haber desaparecido como su visión.

En otros animales marinos se ha desarrollado un patrón sorprendente de sueño: los hemisferios se alternan para dormir, y así siempre pueden estar alerta (el delfín mular o de morro de botella, y la marsopa presentan este tipo de sueño)

Efectos de la privación del sueño:

Los resultados de privación de sueño no han sido muy reveladores.

Estudios en humanos: No se han obtenido pruebas convincentes de que el sueño sea necesario para mantener el funcionamiento normal del cuerpo. En estudios de privación de sueño, han dado como resultado que esta privación no interfiere en la realización de ejercicio físico; ni síntomas de estrés fisiológico tras la privación. Por lo tanto, la función primordial del sueño no parece ser que el cuerpo descanse y se recupere. Si se observó, que **las capacidades cognitivas estaban afectadas (distorsiones perceptivas, alucinaciones, dificultad para concentrarse en tareas mentales), lo que sugiere que el sueño brinda la oportunidad de que el cerebro descanse.**

Tras la privación de sueño, cuando los sujetos vuelven a dormir, las dos primeras noches duermen más (aunque no recuperan la totalidad del sueño perdido). El porcentaje de recuperación tampoco es equivalente en todas las fases (en torno al 7% de las fases 1 y 2, un 68% de la fase 4 del sueño de ondas lentas, y el 53% del sueño REM; esto sugiere que **la fase 4 del sueño de ondas lentas y el sueño REM son más importantes**).

Metabolismo y flujo sanguíneo cerebral decaen durante el sueño de ondas lentas (en la fase 4 disminuye hasta un 75% respecto al nivel de vigilia). Las regiones con un nivel más alto de actividad durante la vigilia, presentan el nivel más alto de ondas delta (y el nivel más bajo de actividad metabólica) durante el sueño de ondas lentas. Es decir, la presencia de ondas delta en una región del cerebro indica que está descansando.

Durante el sueño de ondas lentas las personas no reaccionan a estímulos, salvo que sean intensos, y al despertarse reaccionan de forma confusa (como si la corteza cerebral se hubiera desconectado y todavía no hubiera reanudado su funcionamiento).

Una noche sin dormir, afecta a la capacidad cognitiva. Por ello el cerebro necesita el sueño para alcanzar su máximo rendimiento. Todo esto indica que en la fase 4 del sueño, el cerebro está descansando.

El cerebro necesita descansar para recuperarse de los efectos colaterales de su actividad durante la vigilia. Durante la misma, la actividad del cerebro origina productos de deshecho de su elevada tasa metabólica como los radicales libres (sustancias químicas con al menos un electrón desparejado). Estos radicales son sustancias muy oxidantes ya que pueden unirse con electrones de otras moléculas y dañar las células en las que se encuentran "estrés oxidativo". Durante el sueño de ondas lentas, la disminución de la tasa de metabolismo permite que los mecanismos de restauración de las células destruyan los radicales libres, impidiendo sus efectos nocivos.

El insomnio familiar letal es un trastorno neurológico hereditario que provoca degeneración de zonas del tálamo, Los síntomas se relacionan con la enfermedad de **Creutzfeldt-Jacob** y la **encefalopatía espongiiforme bovina** (enfermedad de las vacas locas) e incluyen: **dificultades de atención y memoria, un estado de confusión similar al sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y del sistema endocrino, insomnio y muerte.**

Los primeros signos de alteración del sueño son disminución de los spindles y de los complejos K. a medida que evoluciona el trastorno, el sueño de ondas lentas desaparece y solo persisten breves episodios de sueño REM (sin la atonía muscular asociada).

Estudios con animales de laboratorio: Tras experimentos de privación de sueño en ratas, los resultados indicaron que **los animales privados de sueño acaban por morir. Sus síntomas incluyen un aumento de la temperatura corporal y del metabolismo, ingesta voraz y pérdida de peso, pero no signos claros de una respuesta de estrés. Tampoco hay signos obvios de inflamación o daño en otros órganos internos.** Incluso con dietas hipercalóricas para compensar el aumento de su índice metabólico, las ratas vivían más tiempo pero fallecían igualmente.

Los síntomas del insomnio familiar letal son similares a los efectos de la privación de sueño forzada en ratas. Además, tanto en humanos como en animales hay pérdida de peso.

Efectos del ejercicio sobre el sueño:

Estudios de privación de sueño en humanos sugieren que el cerebro necesita del sueño para recuperarse de las actividades del día.

Otra forma de determinar si el sueño es necesario para restablecer el funcionamiento fisiológico es examinar los efectos de la actividad del día sobre el sueño nocturno. Si la función del sueño es compensar los efectos de la actividad desarrollada durante las horas de vigilia, cabe esperar que sueño y ejercicio estuvieran relacionados (deberíamos dormir más tras un día intenso, que tras un día sentado en una oficina); pero esta relación no es muy concluyente.

En estudios sobre ello, se observó a sujetos sanos que estuvieron semanas descansando encamados, no encontrándose cambios en el sueño de ondas lentas y REM (si el sueño repone el desgaste, deberían haber dormido menos); luego se estudió en personas enfermas encamadas (como los tetrapléjicos); con respecto a sujetos sanos sólo notaron una pequeña disminución del sueño de ondas lentas. Es decir, aunque el sueño proporciona descanso al organismo, su función básica parece ser otra.

La principal función del sueño no parece ser dar al organismo una oportunidad para que se reponga del desgaste que ha tenido durante las horas de vigilia. Los cambios en la cantidad de ejercicio físico que realiza una persona no alteran significativamente la cantidad de sueño que se necesita la noche siguiente. En lugar de ello, la función más importante del sueño de ondas lentas parece ser disminuir el metabolismo del cerebro y permitirle que descanse.

Efectos de la actividad mental sobre el sueño:

Si la principal función del sueño de ondas lentas es el descanso del cerebro tras la actividad diaria, cabe esperar que una persona pase más tiempo en sueño de ondas lentas después de un día de intensa actividad cerebral.

Las tareas que requieren un estado de alerta y actividad mental, aumentan el metabolismo de glucosa en el cerebro (sobre todo en lóbulos frontales, donde la actividad de ondas lentas es más intensa durante el sueño No REM).

En un experimento los sujetos tenían que realizar una tarea de aprendizaje motor justo antes de ir a dormir (realizar con la mano los movimientos que indicaba un panel). Durante el sueño, los sujetos mostraron una actividad de ondas lentas incrementada en la región del neocórtex que se activó mientras realizaban la tarea; probablemente el aumento de actividad de estas neuronas corticales requirió más descanso por la noche.

En otro experimento, se observó que al inmovilizar un brazo durante doce horas a un sujeto se producía el efecto opuesto (durante el sueño, menos actividad de ondas lentas en las regiones del neocórtex que reciben información somatosensitiva en dicho brazo y controlan sus movimientos).

En otro estudio, se halló el modo de aumentar la actividad mental sin afectar la actividad física ni producir estrés. Los sujetos de estudio se presentaron a una prueba para evaluar su capacidad de lectura. Pero se les comunicó que los planes habían cambiado por un día de turismo a cargo del investigador (visita a museos, una peli en el cine, ver un zoo...). Los sujetos aceptaron y no tuvieron ningún desgaste físico. Llegaron y se acostaron. La duración de su sueño fue normal y se levantaron descansados. Pero su sueño de ondas lentas (particularmente la fase 4) aumentó. Después de tanto ejercicio mental el cerebro necesitó más descanso del habitual.

Es decir, el sueño de ondas lentas reduce el metabolismo cerebral y un aumento de actividad mental (el experimento de la invitación sorpresa) puede ocasionar un aumento del sueño de ondas lentas en la noche siguiente.

• FUNCIONES DEL SUEÑO REM

En el sueño REM hay una intensa actividad fisiológica: los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardiaca se acelera y desacelera repentinamente, la respiración se vuelve irregular y el cerebro aumenta su actividad. En estudios de privación del sueño REM se observó que a medida que la privación avanzaba, había que despertar a los sujetos desde esta fase del sueño con mayor frecuencia; es decir, se acrecentaba la "presión" para entrar en sueño REM. También, tras varios días de privación de sueño REM, los sujetos presentaban un **fenómeno de rebote (aumento de la frecuencia o la intensidad de un fenómeno después de que se haya suprimido temporalmente)** cuando se les permitía dormir normalmente. Es decir, presentaban un porcentaje mucho mayor de lo normal del sueño de la noche de recuperación en sueño REM (sugiere la necesidad de cierta cantidad de sueño REM, y que éste está controlado por un mecanismo regulador). Si la privación selectiva produce una falta de sueño REM, esta falta se compensa más tarde, al dormir sin interrupciones.

Sorprende que la proporción mayor de sueño REM se produzca durante la fase más activa del desarrollo cerebral (por lo que el sueño REM podría intervenir en este proceso); es más, las crías de animales que nacen con un cerebro bien desarrollado pasan menos tiempo en sueño REM que las que nacen con un cerebro inmaduro (ejp. Ciertos cerdos que nacen con garras, dientes y pueden andar al nacer, pasan aproximadamente una hora al día en sueño REM; los hurones, que nacen con un cerebro menos desarrollado, lo hacen unas seis horas)

Los humanos nacen con un cerebro inmaduro. Estudios con fetos y bebés humanos nacidos prematuramente indican que el sueño REM se manifiesta 30 semanas después de la concepción y alcanza su valor máximo en torno a las 40 semanas.

El sueño REM en un recién nacido constituye el 70% del sueño, a los 6 meses el 30%, a los 8 años el 22%, y al final de la vida adulta menos del 15%.

Si **el sueño REM favorece el desarrollo del cerebro** ¿por qué tienen sueño REM los adultos? una posibilidad es que el sueño REM facilite los grandes cambios cerebrales que ocurren durante el desarrollo, y cambios más sencillos responsables del aprendizaje que se producen en etapas posteriores de la vida. El sueño REM (al igual que el de ondas lentas) **favorece el aprendizaje**.

• **SUEÑO Y APRENDIZAJE**

Las funciones del sueño REM se conocen menos que las del sueño de ondas lentas. Además de permitir que el cerebro descansa, también ayuda a la consolidación de la memoria a largo plazo (sueño REM y de ondas lentas juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria declarativa y no declarativa).

Existen dos categorías de memoria a largo plazo:

- **Memoria declarativa o explícita:** incluye recuerdos de los que se habla con la gente (episodios pasados de la vida) y recuerdos de las relaciones entre estímulos o acontecimientos, como relaciones espaciales entre zonas que nos permiten orientarnos en nuestro entorno.
- **Memoria no declarativa o implícita:** incluye los recuerdos que se han adquirido mediante experiencia y práctica que no implican un "intento" de memorizar la información (conducir, lanzar una pelota, reconocer la cara de una persona).

Durante el sueño REM la persona suele tener un alto nivel de consciencia. Si la despertamos, estará alerta y despejada y recordará los detalles del sueño.

Durante el sueño de ondas lentas, si despertamos al sujeto, estará aturdido, confuso y probablemente no recuerde nada del sueño.

En un estudio los sujetos tenían que aprender una tarea de discriminación visual no declarativa a las 9 AM, la capacidad para realizar dicha tarea se realizó a las 7 PM. Entre medio, algunos sujetos durmieron una siesta de 90 minutos. Los investigadores analizaron el EEG mientras dormían para ver que sujetos habían tenido sueño REM y cuales no (el sueño de ondas lentas siempre se tiene ya que es el que precede al REM). Los resultados fueron: los individuos que no durmieron tuvieron un rendimiento peor, los que sólo tuvieron sueño de ondas lentas rindieron casi igual en el entrenamiento que en la prueba final, y los que tuvieron sueño REM tuvieron un rendimiento mejor. Es decir el sueño REM facilitó la consolidación de la memoria de un recuerdo no declarativo.

En otro estudio, se entrenaron a sujetos en dos tareas: una declarativa (aprender una lista de pares de palabras) y una no declarativa (aprender a trazar el contorno de un dibujo mirándolo en un espejo). Después algunos durmieron una siesta de una hora, despertándolos antes de entrar en sueño REM. Seis horas después del entrenamiento, se valoró el rendimiento en las dos tareas. Resultados: en comparación con los que no habían dormido, una siesta de sólo sueño de ondas lentas aumentaba el rendimiento en la tarea declarativa, pero no tenía efectos en la no declarativa.

En otro experimento, los sujetos tenían que aprender un trayecto en una ciudad de realidad virtual (localizaciones, calles...) -el hipocampo juega un papel clave en aprendizajes de este tipo-. Se utilizaron pruebas de neuroimagen funcional para ver el grado de actividad cerebral regional, encontrando que se activaban las mismas regiones del hipocampo durante el aprendizaje de la ruta, que durante el sueño de ondas lentas de la noche siguiente al aprendizaje. Esta pauta no se encontró durante el sueño REM. Esto nos aclara, que cuando se despierta a las personas durante el sueño de ondas lentas, aunque rara vez dicen que han soñado, el cerebro repasa la información que ha adquirido durante la vigilia precedente.

Esto indica que el sueño REM facilita la consolidación de la memoria no declarativa, y el sueño de ondas lentas la de la memoria declarativa

4. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

El hecho de que la cantidad de sueño esté regulada sugiere la existencia de sustancias inductoras de sueño (producidas durante la vigilia) o inductoras de vigilia (producidas durante el sueño).

• CONTROL QUÍMICO DEL SUEÑO

El sueño es un proceso regulado. Si a un sujeto se le priva de sueño de ondas lentas o sueño REM, cuando se le permita dormir recuperará al menos parte del sueño perdido. La cantidad de sueño de ondas lentas durante una siesta se descuenta de la cantidad de ese tipo de sueño durante la noche.

Se sospecha la existencia de un mecanismo fisiológico que controla la "deuda" de sueño que adquirimos durante la vigilia. Una explicación sería que durante la vigilia se produce una sustancia que induce el sueño, la cual se va acumulando, y se elimina al dormir (a más tiempo despierto, mayor horas de sueño para degradarla). Como la privación de sueño REM produce una deuda independiente, se supone la existencia de dos sustancias (para sueño REM y no REM).

El patrón de sueño del cerebro de los delfines sugiere que tales sustancias no se acumulan en la sangre (sus hemisferios cerebrales duermen en momentos diferentes; si el sueño estuviera controlado por sustancias químicas en la sangre, ambos hemisferios dormirían a la vez). Esto hace suponer que estas sustancias se producen en el interior del cerebro y actúan allí.

Oleksenko obtuvo pruebas de que cada hemisferio adquiere su propia deuda de sueño (privó de sueño al delfín solo en un hemisferio y cuando lo dejó dormir normalmente, se produjo un rebote de sueño de ondas lentas solo en el hemisferio privado de sueño).

Se cree, que un neurotransmisor nucleósido, **la adenosina (neuromodulador que liberan las neuronas relacionadas con niveles altos de actividad metabólica)**, podría desempeñar un papel importante en el inicio del sueño.

La adenosina liberada cuando las neuronas se ven obligadas a utilizar la provisión de glucógeno almacenada en los astrocitos (en periodos de actividad cerebral sirve de combustible a las neuronas), **sirve de lazo de unión entre el aumento del metabolismo cerebral y la necesidad de sueño**. Una vigilia prolongada, disminuye el glucógeno en el cerebro, lo que provoca un aumento de adenosina extracelular, y esto ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad neural e induce el sueño. Durante el sueño de ondas lentas, las neuronas del cerebro descansan y los astrocitos renuevan su almacén de glucógeno.

Comentar que la cafeína bloquea los receptores de adenosina (de ahí los efectos de la cafeína en el sueño)

• CONTROL NEURAL DEL AROUSAL

El sueño no es un estado unitario, se compone de varias fases diferentes. El estado de vigilia tampoco es uniforme (unas veces estamos alerta, y otras no nos damos cuenta de lo que ocurre alrededor). La somnolencia afecta a la vigilia (si tratamos de mantenernos despiertos, el esfuerzo puede disminuir nuestra capacidad de concentración). Independientemente, nuestro nivel de alerta puede variar (si algo nos parece interesante prestamos más atención).

Circuitos de neuronas que segregan al menos cinco neurotransmisores diferentes (acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina y orexina) intervienen en algún aspecto del nivel de alerta y vigilia del animal. - lo que denominamos arousal o nivel de activación-.

Es decir, parece ser de 5 sistemas de neuronas importantes para la vigilia activa con alerta comportamental:

- El Sist. **Colinérgico del área peribraquial de la protuberancia y el prosencéfalo basal**. Implicado en la activación cortical.
- El Sist. **Noradrenérgico del locus coeruleus**. Implicado en la vigilia
- El Sist. **Serotoninérgico de los núcleos del rafe**. Implicado en la activación de conductas automáticas como la locomoción y acicalamiento.
- Las neuronas **Histaminérgicas del núcleo tuberomamilar**. Implicadas en mantener el estado de vigilia.
- El Sist. **Orexinérgico del hipotálamo lateral**. Implicado en mantener la vigilia

Acetilcolina.

Es uno de los principales neurotransmisores implicados en el nivel de activación (especialmente de la corteza cerebral).

Dos grupos de neuronas colinérgicas (uno en la **protuberancia** y otro en el **prosencéfalo basal**) producen activación y desincronización cortical al estimularse, mientras que un tercer grupo (en el **septum medial**) controla la actividad del hipocampo.

Los agonistas colinérgicos aumentan los signos EEG de activación cortical y los antagonistas colinérgicos los disminuyen.

En un experimento se utilizaron sondas de microdiálisis para cuantificar la liberación de acetilcolina en el hipocampo y el neocórtex (relacionados con el nivel de alerta y activación comportamental). Se encontró que los niveles de ACh en estas regiones eran altos durante la vigilia y el sueño REM (periodos donde el EEG presentaba actividad desincronizada) pero bajos durante el sueño de ondas lentas.

En otro experimento se estimuló eléctricamente una región de la protuberancia dorsal, dando como resultado la activación de la corteza cerebral y aumento en la liberación de acetilcolina en esa región de un 350 % (medido con sondas de diálisis). Un grupo de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal constituye una parte esencial de la vía responsable de este efecto. Si se desactivaban esas neuronas (con infusión de anestésico local o fármacos que bloquean la transmisión sináptica), los efectos activadores de la estimulación pontina se abolían.

La mayoría de las neuronas del prosencéfalo basal muestran una alta frecuencia de descarga durante la vigilia y el sueño REM y una baja frecuencia durante el sueño de ondas lentas.

Noradrenalina.

Agonistas catecolaminérgicos como la amfetamina producen arousal y falta de sueño (efectos mediados por el sistema noradrenérgico del **locus coeruleus (LC)**, localizado en la protuberancia dorsal). De las neuronas del LC surgen axones con abundantes ramificaciones que liberan noradrenalina por todo el neocórtex, hipocampo, tálamo, corteza del cerebelo, protuberancia y bulbo raquídeo, afectando posiblemente a importantes regiones del cerebro.

En un estudio con ratas no inmovilizadas, se registró la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC a lo largo del ciclo vigilia-sueño y se encontró que esa actividad estaba relacionada con la activación comportamental. La frecuencia de descarga de estas neuronas era alta durante la vigilia, baja durante el sueño de ondas lentas, y casi nula en el sueño REM; al despertar volvió a aumentar espectacularmente en pocos segundos.

Los estudios concluyen que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC refuerza la vigilia del animal (su capacidad de prestar atención a los estímulos del entorno).

Serotonina.

La serotonina (5-HT) interviene en la activación de la conducta. Casi todas las neuronas serotoninérgicas del cerebro se localizan en los **núcleos del rafe**, que se sitúan en la región bulbar y pontina de la formación reticular. Los axones de estas neuronas proyectan a muchas regiones del cerebro (tálamo, hipotálamo, núcleos basales, hipocampo, y neocórtex). La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y arousal cortical, mientras que la PCPA (sustancia química que impide la síntesis de serotonina) reduce el arousal cortical.

Una contribución específica de las neuronas serotoninérgicas a la activación es la de facilitar los movimientos automáticos y continuos, como caminar, masticar y la conducta de acicalamiento. Cuando un animal da respuestas de orientación, la actividad de las neuronas serotoninérgicas se reduce. Se piensa que estas neuronas juegan un papel en facilitar la actividad que se está llevando a cabo y suprimir el procesamiento de información sensitiva, impidiendo reacciones que podrían interrumpir la actividad que se está realizando.

Estas neuronas alcanzan su máxima actividad durante la vigilia, su frecuencia de descarga disminuye durante el sueño de ondas lentas, y se reduce prácticamente a cero durante el sueño REM. Finalizado el sueño REM se vuelven activar marcadamente durante un cierto tiempo.

Histamina.

Es otro neurotransmisor implicado en el control de la vigilia y el arousal. Esta sustancia química se sintetiza a partir de la L-histidina, un aminoácido.

Los antihistamínicos utilizados para tratar la alergia producen somnolencia porque bloquean los receptores cerebrales de histamina H1 (los antihistamínicos actuales no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y por ello no producen somnolencia).

Los somas celulares de las neuronas histaminérgicas se localizan en el **núcleo tuberomamilar** (NTM) del hipotálamo, situado en la base del cerebro justo en la zona rostral a los cuerpos mamilares. Los axones de estas neuronas proyectan principalmente a la corteza cerebral, tálamo, núcleos basales, prosencéfalo basal e hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el arousal, mientras que las proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y la protuberancia dorsal lo hacen indirectamente, aumentando la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral.

La actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia y baja durante el sueño de ondas lentas y el sueño REM.

La inyección de fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean los receptores de histamina H1 disminuye la vigilia y aumenta el sueño. La infusión de histamina en la región del prosencéfalo basal de ratas causa un incremento de la vigilia y una disminución del sueño no REM.

Orexina.

Los somas celulares de las neuronas que segregan orexina, se localizan en el **hipotálamo lateral**. Aunque en el cerebro humano sólo hay unas 7.000 neuronas orexinérgicas, sus axones proyectan a casi todo el cerebro (incluida corteza cerebral y las regiones implicadas en el arousal y la vigilia, entre ellas el LC, núcleos del rafe, NTM y las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencéfalo basal) ejerciendo un efecto excitador en estas regiones.

En estudios con ratas no anestesiadas estas neuronas descargan con una frecuencia alta durante el estado de alerta o vigilia activa; y baja durante los estados de vigilia tranquila, sueño de ondas lentas y sueño REM. La frecuencia más alta se dio en actividades de exploración.

• CONTROL NEURAL DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS

Cuando estamos despiertos, la mayor parte de nuestras neuronas cerebrales (especialmente las del prosencéfalo) están activas, lo que permite prestar atención a la información sensitiva y procesarla. El nivel de actividad cerebral está controlado en gran medida por cinco grupos de neuronas de arousal (los que hemos visto antes). Un alto nivel de actividad de estas neuronas nos mantiene despiertos, y uno bajo nos lleva al sueño.

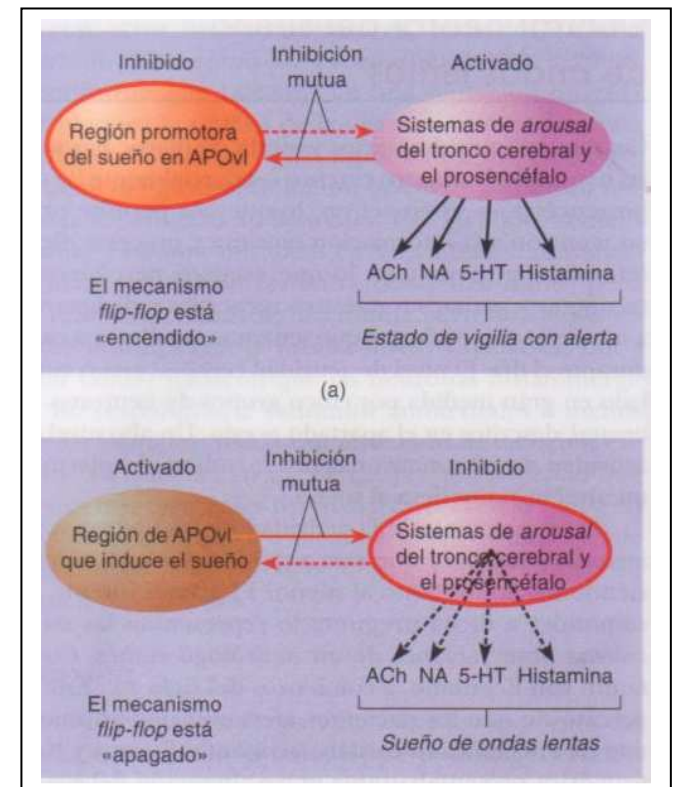
A la pregunta de qué controla la actividad de las neuronas de arousal o qué hace que esa actividad decaiga, el neurólogo **Von Econo** trató de dar respuesta al percatarse de que pacientes afectados por un tipo de encefalitis presentaban una grave alteración del sueño y la vigilia: la mayoría dormían excesivamente (sólo se despertaban para comer y beber). Observó que estos pacientes tenían una lesión cerebral en la confluencia del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, en un lugar que podría destruir los axones de las neuronas de arousal que ingresan al prosencéfalo; pero los síntomas de otros pacientes eran opuestos: dormían solo unas cuantas horas al día (aunque estuvieran cansados, les costaba dormirse y se despertaban al rato). Éstos tenían una lesión en la región anterior del hipotálamo (área preóptica) implicada en el control del sueño. En esta área hay neuronas cuyos axones establecen sinapsis inhibitorias con las neuronas cerebrales de arousal. Cuando nuestras neuronas preópticas "neuronas del sueño" se activan, suprimen la actividad de nuestras neuronas de arousal y nos quedamos dormidos.

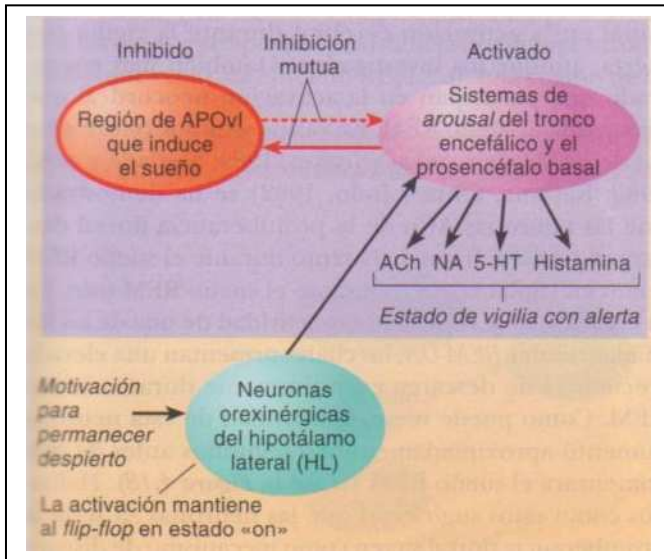
Nauta observó que la destrucción del área preóptica en ratas, producía insomnio total, seguido de coma y muerte en tres días. **Sterman y Clemente** estimularon eléctricamente esta área y las consecuencias fueron contrarias: signos comportamentales y electroencefalográficos de somnolencia en gatos no anestesiados con libertad de movimientos. El periodo de latencia medio entre la estimulación y los cambios en el EEG fue de unos 30 segundos, luego los animales se quedaban dormidos.

La mayoría de las neuronas del sueño se localizan en el **área preóptica ventrolateral (APOvl)**: grupo de neuronas gabérgicas localizadas en el área preóptica cuya actividad suprime el estado de alerta y la activación comportamental e induce el sueño. Algunas también se localizan en el núcleo preóptico mediano (NPOm).

La lesión de las neuronas del APOvl suprime el sueño, mientras que la actividad de esas neuronas, reflejada en su nivel de proteína Fos, aumenta durante el sueño. Las neuronas del sueño segregan el neurotransmisor GABA y envían axones a neuronas orexinérgicas, histaminérgicas, colinérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas del hipotálamo lateral, el núcleo tubero mamilar, la protuberancia dorsal, los núcleos del rafe y el locus coeruleus. La actividad de las neuronas de estas cinco regiones, induce activación cortical y arousal comportamental. Por ello, su inhibición es necesaria para que ocurra el sueño.

Las neuronas del sueño del área preóptica reciben aferencias inhibitorias de las mismas regiones que ellas inhiben, entre las que se incluyen el núcleo tuberoso mamilar, los núcleos del rafe y el locus coeruleus; así pues, la histamina, la serotonina y la noradrenalina las inhiben. Esta inhibición mutua, puede ser la base para que se establezcan los periodos de sueño y vigilia. La inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico conocido como un **mecanismo oscilador flip-flop** (puede estar en estado "encendido" (on) o "apagado" (off); 0 ó 1 en los programas de ordenador).





Es decir, o las neuronas del sueño están activas e inhiben a las neuronas de la vigilia, o bien, las neuronas de la vigilia están activas e inhiben a las neuronas del sueño. Como estas regiones se inhiben mutuamente, es imposible que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo.

El mecanismo flip-flop ofrece la ventaja de que cambia de un estado a otro muy rápidamente (o se está dormido o despierto), pero estos mecanismos pueden ser inestables (se observa en personas con narcolepsia y en animales con lesión del sistema de neuronas orexinérgicas. Tienen dificultad para estar despiertos cuando no está sucediendo algo interesante, y les cuesta permanecer dormidas durante un periodo prolongado de tiempo - también presentan signos del sueño REM en momentos inapropiados- intromisión del mismo en periodos de vigilia).

Saper sugirió que una función importante de las neuronas orexinérgicas es la contribución a la estabilización del oscilador flip-flop mediante sus conexiones excitadoras con las neuronas de la vigilia, de modo que la actividad de ese sistema de neuronas inclina la actividad del oscilador hacia el estado de vigilia. (el mantenerse despierto en una conferencia aburrida, depende de que se sostenga una alta descarga de las neuronas orexinérgicas).

En un estudio con una mutación dirigida contra el gen de la orexina en ratones, estos manifestaban una cantidad normal de sueño y vigilia (lo que indica que la orexina no participa directamente en la regulación de la cantidad total de tiempo que se pasa en estos estados comportamentales). Aunque los episodios de vigilia y sueño de ondas lentas de los animales eran muy breves, con muchas transiciones entre sueño y vigilia (síntomas característicos de las personas con narcolepsia, debida a la pérdida de neuronas orexinérgicas).

Investigadores elaboraron un fármaco que bloquea los receptores de orexina, y provoca el sueño, siendo otra prueba de que la orexina favorece la vigilia.

Existen dos factores que controlan la somnolencia (el momento del día y el tiempo que el cerebro ha estado despierto).

La liberación de adenosina se produce cuando las neuronas están metabólicamente activas. La acumulación de adenosina provoca somnolencia y sueño. Mediante microdialisis se determinaron los niveles de adenosina en varias regiones del cerebro y se halló que el nivel de adenosina aumenta durante la vigilia y disminuye durante el sueño, especialmente en el prosencéfalo basal.

La cafeína, bloquea los receptores de adenosina, ayudando a que disminuya la somnolencia y favoreciendo el estado de alerta.

Estudios con ratones con una mutación contra el gen responsable de la producción de receptores 2ª de adenosina bloquea el efecto activador de la cafeína. Por otro lado, la administración de un agonista de la adenosina en el APOvl activaba las neuronas allí localizadas, disminuía la actividad de las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar e incrementaba el sueño de ondas lentas. No obstante, los receptores de adenosina se encuentran en neuronas de muchas regiones del cerebro, entre ellas las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral, por lo que es poco probable que todos los efectos promotores del sueño que tiene la adenosina involucren a las neuronas del APOvl.

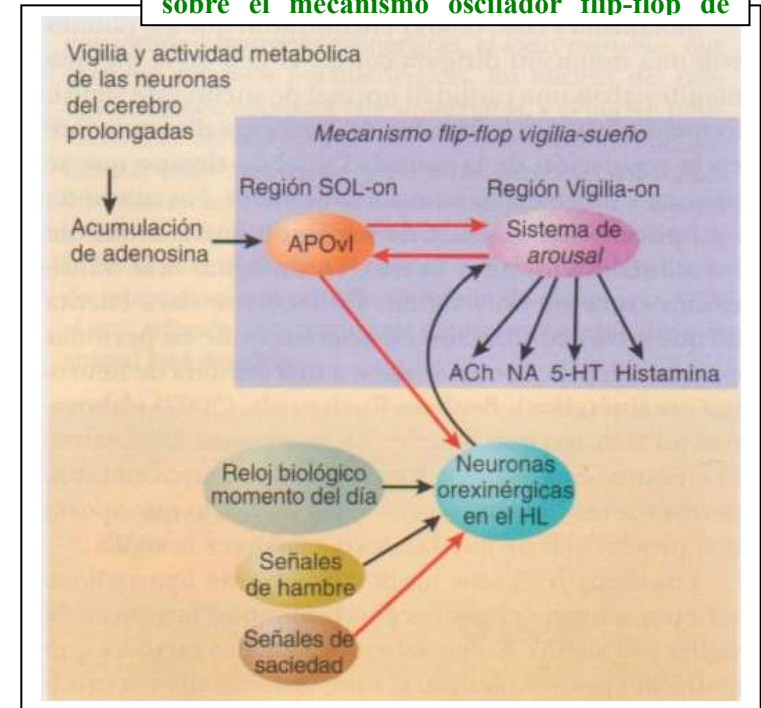
El envejecimiento perjudica la calidad de sueño (interrupciones, despertares nocturnos, disminución de actividad delta que es un índice de la profundidad del sueño de ondas lentas). En un estudio no se observó diferencia entre la cantidad de neuronas en el APOvl en ratas jóvenes y viejas; pero la administración de adenosina o un agonista de ella tenía menor efecto en el sueño de los animales de más edad; por lo que se sugirió que una cantidad reducida de receptores de adenosina en el APOvl podría ser la causa de la reducción de la sensibilidad.

Si las neuronas orexinérgicas ayudan a mantener el flip-flop vigilia-sueño en el estado de vigilia, ¿Qué factores controlan la actividad de las neuronas orexinérgicas? En la vigilia del ciclo día-noche, las neuronas orexinérgicas reciben una señal excitadora del reloj biológico que controla los ritmos de vigilia y sueño. Estas neuronas también reciben señales procedentes de los mecanismos cerebrales que controlan el estado de nutrición (el hambre las activa y la saciedad inhibe estas neuronas). Así las neuronas orexinérgicas mantienen el estado de arousal durante los momentos en los que el animal tendría que buscar comida (si a ratones se les da menos comida de la habitual, permanecerán despiertos más tiempo cada día).

Las neuronas orexinérgicas reciben input inhibitor del APOvl, lo que significa que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina pueden, en última instancia, superar al input excitador que reciben las neuronas orexinérgicas y puede manifestarse el sueño.

Resumiendo, el sueño de ondas lentas tiene lugar cuando se activan las neuronas del área preóptica ventrolateral (APOvl). Estas neuronas inhiben los sistemas de neuronas que inducen la vigilia. A su vez, el APOvl es inhibido por esas mismas regiones cerebrales que inducen la vigilia, formando una especie de mecanismo oscilador flip-flop que nos mantiene, ya sea despiertos o dormidos. La acumulación de adenosina induce al sueño al inhibir a las regiones que favorecen la vigilia y activar a las neuronas APOvl que inducen el sueño. La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral mantiene el mecanismo oscilador que controla el sueño y la vigilia en el estado de "vigilia".

Influencia de las señales de la adenosina, del momento del día y de hambre y saciedad sobre el mecanismo oscilador flip-flop de



• CONTROL NEURAL DEL SUEÑO REM

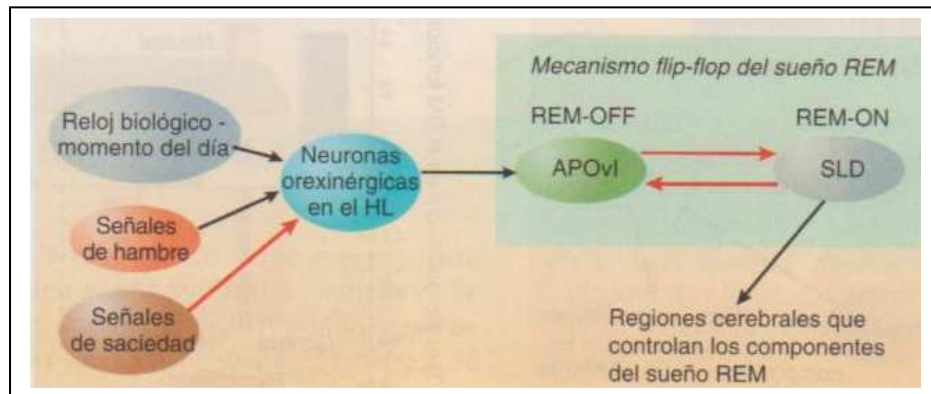
La actividad metabólica cerebral durante el sueño REM es tan alta como en la vigilia y si no fuera por la parálisis, el nivel de actividad física también lo sería. El sueño REM está controlado por un mecanismo flip-flop similar al que controla el sueño-vigilia. Este último determina cuando despertamos y cuando dormimos; una vez que dormimos, el flip-flop del sueño REM controla los ciclos de sueño REM y ondas lentas.

Las neuronas colinérgicas juegan un papel importante en la activación cerebral en la vigilia con alerta, pero también participan en la activación neocortical que acompaña al sueño REM. Las neuronas ACh de la protuberancia dorsal descargan con alta frecuencia tanto durante el sueño REM como en vigilia activa. Las células REM-ON colinérgicas presentan una elevada frecuencia de descarga exclusivamente durante el sueño REM. La actividad de esta neurona aumenta aproximadamente 80 segundos antes de que comience el sueño REM; hallazgos como estos sugirieron que las neuronas ACh de la protuberancia dorsal sirven como mecanismo de disparo que inicia un periodo de sueño REM. Pero investigaciones recientes sugieren que el sueño REM está regido por la actividad de un mecanismo flip-flop cuyos elementos no incluyen las neuronas colinérgicas.

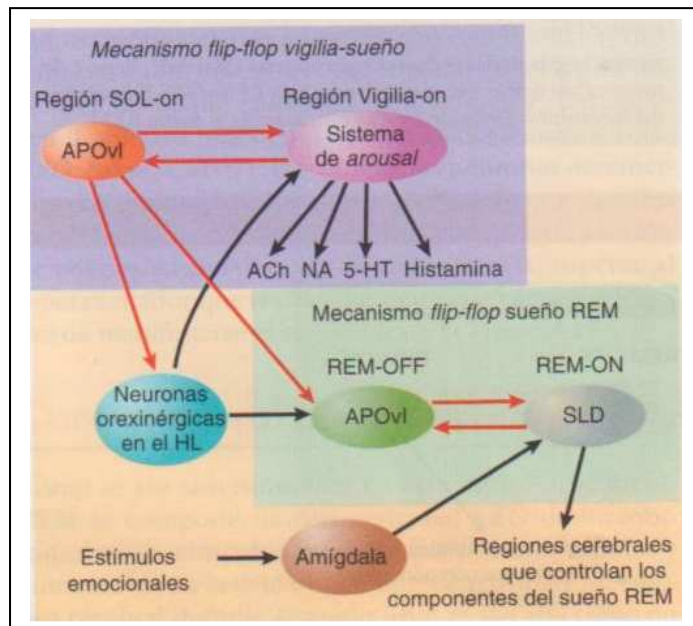
El mecanismo sería el siguiente: una región de la protuberancia dorsal, ventral al LC, contiene neuronas REM-ON (en ratas esta región se conoce como **núcleo sublatero dorsal (SLD)**), y una región del mesencéfalo dorsal, la **sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl)**, contiene neuronas REM-OFF. Estas regiones REM-ON y REM-OFF, están interconectadas a través de neuronas gabérgicas inhibitorias.

La estimulación de la región REM-ON mediante una infusión de agonistas del glutamato induce la mayoría de los fenómenos del sueño REM; la inhibición de esta región con agonistas GABA altera el sueño REM.

La estimulación de la región REM-OFF suprime el sueño REM; el daño en dicha región o infusión de agonistas GABA aumenta espectacularmente el sueño REM.



El hecho de que estas dos regiones se inhiban mutuamente, significa que funcionan como un flip-flop (solo una región puede estar activa). Durante la vigilia, la región REM-OFF recibe input excitador de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral, y esta activación inclina el flip-flop de REM al estado OFF (la región REM-OFF recibe input excitador adicional de dos grupos de neuronas de vigilia: las neuronas noradrenérgicas del LC, y las serotoninérgicas de los núcleos del rafe). Cuando el flip-flop de sueño vigilia cambia a la fase de sueño, comienza el sueño de ondas lentas y la actividad de las aferencias orexinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas excitadoras de la región REM-OFF comienza a disminuir. Finalmente el flip-flop del sueño REM cambia al estado ON y comienza el sueño REM.

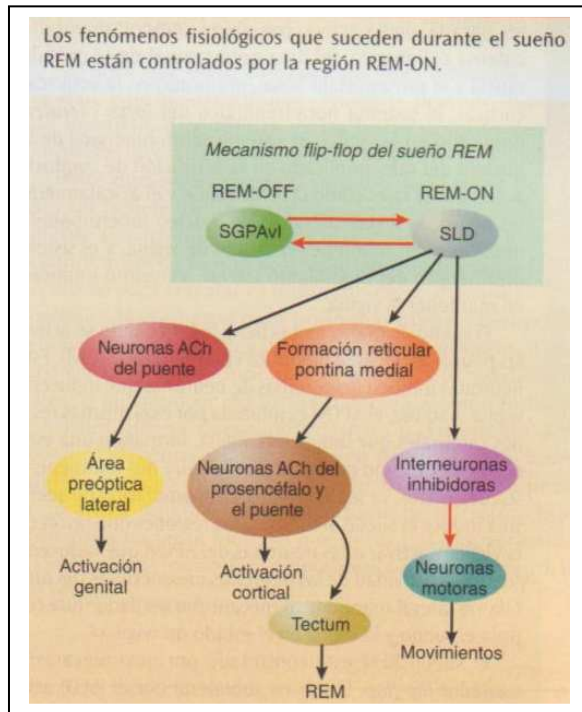


Una vez que comienza el sueño REM, la actividad de las neuronas orexinérgicas cesa, lo que elimina una de las fuentes del input excitador a la región REM-OFF (a medida que progresa el sueño, la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas va disminuyendo). En consecuencia, se suprime la mayor parte del input excitador a la región REM-OFF, el flip-flop se inclina a la posición ON y comienza el sueño REM. Parece ser que un reloj interno (situado en la protuberancia) controla la alternancia de los periodos de sueño REM y de sueño de ondas lentas sucesivos.

Así se puede entender por qué la degeneración de las neuronas orexinérgicas causa narcolepsia. La somnolencia diurna y la fragmentación del sueño ocurren porque sin la influencia de la orexina, el flip-flop sueño-vigilia se vuelve inestable. La liberación de orexina en la región REM-OFF mantiene el flip-flop REM en el estado OFF, pero con la pérdida de neuronas orexinérgicas, sucesos emocionales como la risa o la ira, que activan la amígdala, inclinan el flip-flop REM al estado ON y el resultado es una crisis de cataplejía.

En un estudio de neuroimagen funcional, se encontró que cuando pacientes con cataplejía contemplaban secuencias fotográficas humorísticas, su actividad hipotalámica era menor y la de la amígdala mayor que en sujetos control; lo que indica que la pérdida de neuronas orexinérgicas elimina una influencia inhibitoria del hipotálamo en la amígdala. El aumento de actividad en la amígdala podría explicar el aumento de actividad de las neuronas REM-OFF que tiene lugar incluso durante la vigilia en pacientes con cataplejía.

Pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM no presentan la parálisis típica, y representan sus sueños. Esto ocurre también cuando a los gatos se les lesiona una región determinada del mesencéfalo, se destruye un grupo de neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM. Estas neuronas se localizan en la zona inmediatamente ventral al área que forma parte de la región REM-ON. Algunos axones que salen de esta región llegan hasta la médula espinal, donde activan interneuronas inhibitorias cuyos axones forman sinapsis con neuronas motoras.



Es decir, cuando el flip-flop se inclina hacia el estado ON, las neuronas motoras de la médula espinal se inhiben y no pueden responder a las señales procedentes de la corteza motora en el transcurso de un sueño. Las lesiones de la región REM-ON suprimen esta inhibición y la persona representa sus sueños.

El hecho de que en el cerebro tengamos un mecanismo que impida representar los sueños sugiere que los componentes motores de los sueños son tan importantes como los componentes sensitivos. Las neuronas de la región REM-ON también envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el control del arousal cortical, lo que puede explicar la activación EEG observada en el sueño REM. Además envían axones a las neuronas glutaminérgicas de la formación reticular medial pontina, y ésta a su vez envía axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas prosencefálicas origina arousal y desincronización cortical. El control de los movimientos oculares rápidos se consigue mediante proyecciones de neuronas colinérgicas de la región dorsal de la protuberancia al tectum.

De la activación genital durante el sueño REM poco se sabe. En un estudio se halló que la lesión del área preóptica lateral en ratas suprimía las erecciones del pene durante el sueño REM, pero no tenía efecto en la vigilia; las erecciones también pueden inducirse mediante estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas de la protuberancia que se activan durante el sueño REM. Se sugiere que estas neuronas pontinas pueden estar conectadas directamente con neuronas del área preóptica lateral, y ser la causa de las erecciones.

Es decir, el sueño REM está controlado por otro mecanismo oscilador flip-flop. El núcleo sublatero dorsal (SLD) actúa como la región REM-ON y la región de la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGAvl) como la región REM-OFF. Este flip-flop está regido por el flip-flop de sueño vigilia: sólo cuando el flip-flop de sueño vigilia se encuentra en estado de "sueño", puede el flip-flop de REM cambiar al estado "REM". La parálisis muscular que impide que representemos los sueños está mediada por conexiones entre neuronas del SLD que activan a interneuronas inhibitorias de la médula espinal. Las lesiones del área preóptica lateral suprimen las erecciones del pene durante el sueño REM (pero no durante la vigilia). Los movimientos oculares rápidos se deben a conexiones indirectas entre el SLD y el tectum, a través de la formación reticular pontina medial y neuronas colinérgicas de la protuberancia.

5. RELOJES BIOLÓGICOS

Las fases del sueño se organizan formando un ciclo de 90 minutos (compuesto por sueño REM y sueño de ondas lentas). Nuestro patrón diario de sueño-vigilia sigue un ciclo de 24 horas. Muchos animales manifiestan ritmos de épocas de celo estacionales en los que las conductas reproductoras y niveles hormonales presentan fluctuaciones anuales. En la actualidad se conoce bastante acerca de los mecanismos neurales que controlan estos ritmos.

• RITMOS CIRCADIANOS Y SINCRONIZADORES

Ritmo Circadiano: Cambio rítmico diario que se produce en la conducta o en un proceso fisiológico. Algunos de estos ritmos son respuestas pasivas a los cambios de iluminación; otros están controlados por mecanismos internos del organismo "relojes internos"

En un experimento con una rata en una rueda giratoria se observó lo siguiente: La actividad normal del animal tiene lugar por la noche (en el experimento, las 12 horas que la luz está apagada). Se adelantó el ciclo oscuridad-luz seis horas, y el animal se adaptó al cambio. Luego se mantuvo constante una iluminación tenue y el patrón cíclico de la rata se mantuvo. Ya que en el entorno del animal no había ciclos de luz y oscuridad, el origen del ritmo debía estar en el propio animal (debía tener un **reloj interno biológico**). Se observó que el reloj de la rata no estaba sincronizado de forma precisa con un ciclo de 24 h, ya que cuando la iluminación se mantuvo constante el reloj fue más despacio (el animal iniciaba su fase de actividad aproximadamente una hora más tarde al día). Un reloj de curso libre, con un ciclo aproximado de 24 horas, controla algunas funciones biológicas (en este caso, la actividad motora). Las variaciones diarias de iluminación, normalmente mantienen el reloj sintonizado con las 24 horas. Es decir, la luz actúa como un **sincronizador o zeitgeber (estímulo - habitualmente la luz del amanecer- que reinicia el reloj biológico que rige los ritmos circadianos) que sincroniza el ritmo endógeno**.

Estudios han demostrado que si se mantiene al animal en una situación de constante oscuridad, basta un breve periodo de luz brillante para reajustar su reloj interno, adelantándolo o retrasándolo según el momento en que se produzca el destello de luz (si se expone al animal a la luz del sol después del anochecer, su reloj vuelve a situarse en una hora anterior, como si el anochecer no hubiera llegado; si se le expone a la luz cuando ya ha avanzado la noche, el reloj biológico se adelanta como si ya hubiera amanecido).

Nuestro periodo de inactividad comienza horas después de que empiece la etapa de oscuridad del ciclo día-noche y persiste durante un tiempo variable de la etapa de luz. Sin la tecnología nos acostaríamos y levantaríamos antes (utilizamos la luz artificial para retrasar la hora de acostarnos, y bajamos las persianas para levantarnos más tarde). Con una iluminación constante, nuestro reloj biológico funcionaría libremente. Las personas tienen distintas duraciones del ciclo, pero en dicha situación viviríamos días de unas 25 horas de duración.

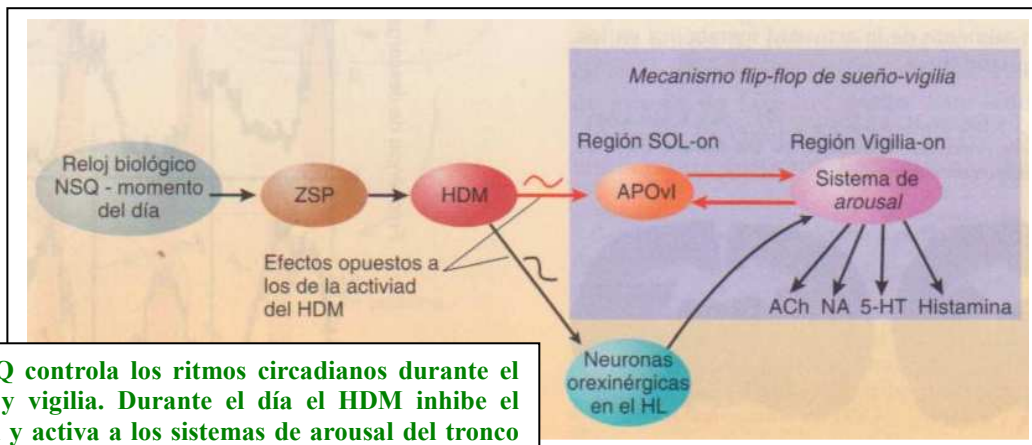
• EL NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO (NSQ)

Parece ser que el principal reloj biológico se halla en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. En un estudio con ratas se observó que **su lesión altera los ritmos circadianos** de actividad desarrollada en la rueda giratoria, ingesta de líquidos y secreción hormonal. El NSQ también aporta el control básico de la distribución temporal de los ciclos de sueño, por lo que las ratas lesionadas distribuían el sueño al azar a lo largo del día y la noche (es decir, la lesión alteraba la pauta circadiana) pero no afectaba a la cantidad total de sueño (dormían las mismas horas).

El reloj biológico humano tiende a retrasarse un poco, adquiriendo un periodo aproximado de 25 h. Como la luz es el mayor sincronizador de la mayoría de los ciclos de actividad de los mamíferos, es normal que el NSQ reciba fibras del sistema visual. Existen fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ: la vía retinohipotalámica. Los fotorreceptores de la retina que aportan información luminosa al NSQ no son los bastones ni los conos (células que informan en la percepción visual). Existe un fotorreceptor especial que aporta información sobre el nivel ambiental de luz y que sincroniza los ritmos diarios. La sustancia fotoquímica responsable de estos efectos es la **melanopsina**. A diferencia de otros fotopigmentos retinianos que se encuentran en los conos y bastones, la melanopsina se halla en las células ganglionares (las neuronas cuyos axones transmiten información desde los ojos al resto del cerebro). Las células ganglionares que contienen melanopsina, son sensibles a la luz, y sus axones terminan en el NSQ, el APOvl, el tálamo y los núcleos olivares pretecales.

El APOvl participa en el control del sueño de ondas lentas. Los núcleos pretecales intervienen en el control de la respuesta de la pupila a la luz. Con la luz, la luz tenue se dilatan las pupilas, y con la intensa se contraen. Las células ganglionares que contienen melanopsina (no los conos y bastones) intervienen en dicha respuesta.

¿Cómo controla el NSQ los ciclos de sueño y vigilia ? Los axones eferentes del NSQ responsables de la organización de los ciclos de sueño y vigilia finalizan en la zona supraventricular (ZSP), una región dorsal al NSQ. Las lesiones excitotóxicas en la parte ventral de la ZSP alteran los ritmos circadianos de sueño y vigilia. La parte ventral de la ZSP proyecta al núcleo dorsomedial del hipotálamo (HDM), el cual a su vez proyecta a diversas regiones cerebrales entre las que se incluyen dos que juegan una función decisiva en el control del sueño y la vigilia: el APOvl (sus proyecciones son inhibitoras, por lo que inhiben el sueño) y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral (sus proyecciones son excitadoras y favorecen la vigilia). La actividad de estas conexiones varía a lo largo del ciclo día-noche (en los animales diurnos es alta durante el día y baja por la noche)



El NSQ controla los ritmos circadianos durante el sueño y vigilia. Durante el día el HDM inhibe el APOvl y activa a los sistemas de arousal del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, favoreciendo así la vigilia.

Aparte de la función de las conexiones de las neuronas del NSQ con la ZSP en el control circadiano del sueño y vigilia, el NSQ también puede controlar estos ritmos segregando sustancias químicas en el líquido extracelular del cerebro. En un experimento se probó la existencia de una comunicación química entre el NSQ y otras partes del cerebro: primero se destruyó el NSQ en grupo de hámster, suprimiendo sus ritmos circadianos. Semanas más tarde se extrajeron el tejido del NSQ de animales donantes y lo colocaron en cápsulas semipermeables que implantaron en el tercer ventrículo de estos (los nutrientes atravesaban la capsula y mantenían vivo el tejido, pero las neuronas de su interior no pudieron establecer conexiones sinápticas con el tejido circundante).

Los trasplantes restablecieron los ritmos circadianos en los animales receptores. No se sabe cual es la señal química, pero se sospecha de: el factor de crecimiento transformante-alfa (FCT-alfa) y la procineticina 2. Posiblemente, las sustancias químicas segregadas por las células del NSQ afecten a los ritmos del sueño y vigilia al difundirse dentro de la ZSP y unirse con los receptores de las neuronas que allí se localizan.

La naturaleza del reloj:

Todos los relojes se basan en el tiempo. Estudios han demostrado que se dan ritmos diarios de actividad en el NSQ, lo que indica que el reloj circadiano se encuentra allí, y que existen fluctuaciones día-noche en la actividad del NSQ. En un experimento se inyectó 2-DG radioactiva a unas ratas durante el día, y a otras durante la noche. Se sacrificaron los animales y mediante autorradiografías de secciones transversales del cerebro se advirtió que la radioactividad (mayor actividad metabólica) era evidente en el NSQ del cerebro con la inyección diurna. Estudios posteriores demuestran que no existen diferencias en el NSQ que determinen que un animal sea nocturno o diurno, sino diferencias en otras partes del cerebro. El NSQ sigue la pista del día y la noche, pero determinar cuando el animal ha de estar despierto o dormido se debe a mecanismos localizados en otra parte del cerebro.

El núcleo dorsomedial del tálamo transmite información procedente del NSQ a las regiones del cerebro implicadas en el control del sueño y la vigilia. Este núcleo parece ser el lugar más probable en el que el signo (excitador o inhibitor) de las señales circadianas se pueda invertir de modo que el mismo reloj pueda controlar los ritmos de sueño y vigilia tanto en los animales nocturnos como diurnos.

El mecanismo de tictac del reloj biológico en el interior del NSQ podría implicar interacciones entre circuitos neuronales o ser una propiedad intrínseca de las propias neuronas individuales. Los datos indican esto último: que cada neurona contiene un reloj.

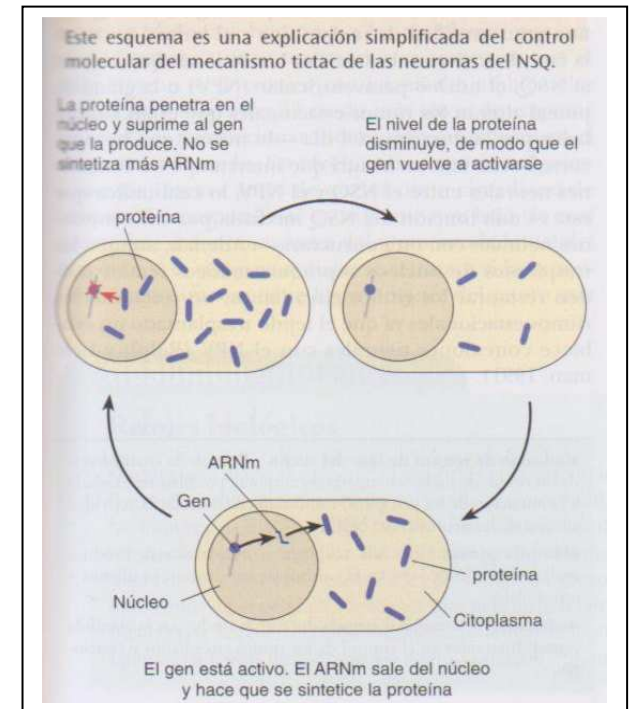
En varios experimentos, se ha logrado mantener vivas neuronas individuales del NSQ en un medio de cultivo. Se extrajo tejido del NSQ de una rata y se destruyó las conexiones entre las células con papaína. Las células se colocaron en la parte superior de un conjunto de microelectrodos (para determinar su actividad eléctrica). Los ritmos de las neuronas del NSQ intacto estaban sincronizados, pero las neuronas del cultivo mostraron en su actividad ritmos circadianos individuales e independientes.

¿Qué produce el mecanismo de tictac intracelular? Se pensaba que los ritmos circadianos se debían a la acción de una proteína que al alcanzar un nivel en la célula, inhibía su propia producción, con ello descenderían los niveles, suprimiendo la inhibición, y reiniciando el ciclo de nuevo. Un mecanismo similar se descubrió en la mosca de la fruta y en mamíferos. El sistema implica al menos siete genes y sus proteínas, y dos bucles de retroalimentación ligados. Cuando una de las proteínas del primer bucle alcanza un nivel suficiente, comienza la actividad del segundo, lo que finalmente inhibe la producción de proteínas en el primer bucle y el ciclo comienza de nuevo. Así el tictac intracelular está regulado por el tiempo que lleva producir y degradar un conjunto de proteínas.

Si a animales que han estado en la oscuridad se les expone a un breve periodo de luz intensa los niveles de esas proteínas cambian. Pulsos de luz presentados durante diferentes fases del ritmo circadiano también tienen diferentes efectos en la producción de esas proteínas.

En un estudio, se elaboró un procedimiento para determinar los ciclos de producción de la proteína en neuronas individuales del NSQ. Se insertó un gen indicador (fácil de seguir) de la luciferasa en una cepa de ratones. Este gen, que produce la proteína responsable de la luz de las luciérnagas, está ligado al gen responsable de la producción de *per1* (una de las proteínas involucradas en los bucles de retroalimentación). Se conservó una sección del NSQ en un medio de cultivo y se tomaron fotografías.

La producción de *per1* comenzó en las neuronas de la región dorsomedial del cultivo del NSQ y después se expandió en dirección ventrolateral. Se mostraron cuatro ciclos de 24h de producción de *per1*.



Cuando se añadió una sustancia química que impide la síntesis de la proteína, el ciclo se interrumpió, pero se reanudó cuando se eliminó dicha sustancia.

Se han encontrado semejanzas entre el NSQ humano y el de los animales de laboratorio.

Se ha observado que una mutación que una mutación del cromosoma 2 de un gen de una de las proteínas implicadas en los bucles de retroalimentación es lo que causa el **síndrome de avance de fase del sueño** (avance de 4 horas en los ritmos de sueño y temperatura corporal, debido a la mutación de un gen -per2- implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ). Las personas que lo padecen suelen dormirse sobre las 7.30 p.m y se despiertan hacia las 4.30 a.m. Parece ser que la mutación cambia la relación entre el sincronizador (luz matutina) y la fase del reloj circadiano que opera en las células del NSQ.

El trastorno opuesto, **síndrome de retraso de fase del sueño** (retraso de 4 horas de los ritmos de sueño y temperatura corporal, posiblemente debido a la mutación de un gen localizado en el cromosoma 1 -per3- implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ). Las personas que lo padecen generalmente no pueden quedarse dormidas antes de las 2.00 a.m y tienen dificultades para levantarse antes de media mañana.

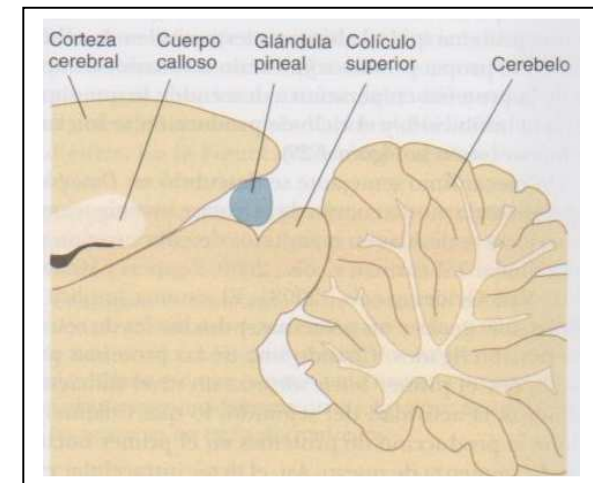
El mecanismo de tictac está controlado por neuronas individuales (más que por circuitos de neuronas). Cada tic, que dura aproximadamente 24 h, se da la producción y degradación de una serie de proteínas en dos bucles interrelacionados que actúan retroactivamente sobre los genes encargados de su propia producción.

• **CONTROL DE LOS RITMOS ESTACIONALES: LA GLÁNDULA PINEAL Y LA MELATONINA**

Aunque el NSQ tiene un ritmo intrínseco de aproximadamente 24 horas, interviene en ritmos mucho más largos (más que un reloj sería un calendario biológico). Ejemplo, un hámster macho tiene un ritmo anual de secreción de testosterona que se basa en la cantidad de luz que hay cada día (su época de celo aumenta cuando aumenta la duración del día y termina cuando disminuye). Las lesiones en el NSQ suprimen estos ciclos anuales de reproducción, segregándose testosterona todo el año. La lesión altera el ciclo anual debido a que se destruye el reloj de 24 horas mediante el cual se mide el periodo de luz diario para determinar la estación del año (si es mas corto de 12 horas es invierno, y si es mas largo es verano).

En el control de los ritmos estacionales participa la **glándula pineal** (situada encima del mesencéfalo acoplada al tectum dorsal, delante del cerebelo) que segrega **melatonina** e interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales. Las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas con neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), y los axones de estas neuronas recorren todo el trayecto hasta la médula espinal, donde forman sinápsis con neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático. Las neuronas postganglionares inervan la glándula pineal y controlan la secreción de melatonina.

En respuesta a las aferencias del NSQ, la glándula pineal segrega melatonina durante la noche. La melatonina actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro (incluido el NSQ, cuyas células contienen receptores de melatonina), controla hormonas, procesos fisiológicos y conductas que presentan variaciones estacionales. Durante las noches largas se segrega más melatonina y el animal entra en la fase de invierno de su ciclo.



Lesiones en el NSQ, NPV o glándula pineal alteran los ritmos estacionales que están controlados por la duración del día (lo que indica que esta es una función del NSQ mediada por sus conexiones neurales con otra estructura). Los trasplantes de NSQ fetales pueden restaurar los ritmos circadianos, pero no los estacionales, ya que el tejido trasplantado no establece conexiones neurales con el NPV.

El NSQ y la glándula pineal controlan los ritmos anuales. Durante la noche, el NSQ envía señales a la glándula pineal para que segregue melatonina. La secreción prolongada de melatonina (ocurre durante el invierno) hace que el animal entre en la fase de invierno de su ciclo anual.

• CAMBIOS EN LOS RITMOS CIRCADIANOS: CAMBIO DE TURNO DE TRABAJO Y DESFASE HORARIO

Al cambiar bruscamente el ritmo de actividad diaria los ritmos circadianos internos (controlados por el NSQ) se desincronizan de los de su medio ambiente. Ejemplo, al cambiar el turno de trabajo a horario nocturno, el NSQ indicará al cerebro que hay que dormir; lo mismo ocurre cuando se viaja atravesando varios husos horarios. La discrepancia entre los ritmos internos y las señales ambientales provoca alteraciones del sueño, cambios de ánimo, y alteración en la capacidad de actuar en las horas de vigilia. Además, las úlceras, depresión y problemas relacionados con la somnolencia también son más frecuentes.

El desfase horario (jet-lag) es transitorio, en pocos días la persona duerme otra vez con normalidad. El cambio de turno de trabajo puede ser un problema persistente si se realiza con frecuencia. La solución consiste en que el reloj interno sincronice con las señales ambientales lo más pronto posible, para ello lo mejor es proporcionar fuertes sincronizadores en el momento adecuado. Si se expone a alguien a una luz intensa antes de que el ritmo circadiano de temperatura corporal esté en su punto más bajo (poco antes de despertar), su ritmo circadiano se retrasa; si se expone después del punto más bajo, el ritmo circadiano se adelanta. Es decir la exposición a la luz en el momento adecuado hace más fácil la transición.

Para adaptarse mejor a los cambios de turno, es conveniente trabajar con luz intensa en el trabajo, y mantener la oscuridad en el dormitorio.

La melatonina, además de su función en el control de los ritmos estacionales, también participa en el control de los ritmos circadianos.

Se segrega durante la noche (periodo durante el que se duerme). Al actuar sobre los receptores NSQ puede afectar a la sensibilidad de sus neuronas a los sincronizadores y puede alterar por sí misma los ritmos circadianos.

La secreción de melatonina suele alcanzar su nivel más alto al principio de la noche. Se ha comprobado que la administración de esta hormona en el momento adecuado (justo antes de acostarse) suele reducir los efectos adversos del desfase horario y cambios de turno. Además también ayuda a sincronizar los ritmos circadianos y mejora el sueño de las personas ciegas, a quienes la luz no puede servirles de sincronizador.