

# Bases anatómicas y fisiológicas del sueño

Dr. Rafael I. Aguirre-Navarrete<sup>1</sup>

## Resumen

En los últimos tiempos ha tenido mucho auge el estudio del sueño, función del ser humano a la que, en cierta medida, no se le ha dado la importancia que merece desde el punto de vista médico, al igual que su patología. El presente trabajo tiene por objeto, a la luz de los conocimientos actuales, revisar en forma resumida y práctica los elementos anatómicos y mecanismos involucrados en el sueño, tipos de sueño y la regulación sueño-vigilia, con la intención de que esta función tan relevante se entienda mejor y sirva de base en el futuro para un manejo más adecuado de las alteraciones del sueño y su terapéutica.

## Abstract

Sleep study has rarely been important until the past few years, although its pathology deserves special attention from the medical point of view. The present work intends, with update knowledge, to review in a summarized and practical way, the anatomical basis and mechanisms involved in sleep, its types, and the regulation sleep-wakefulness cycle. This will be helpful for a better understanding of its function and will permit an adequate management of its pathology.

*Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 15, No 2-3, 2007*

---

## Introducción

La palabra sueño se deriva del latín “somnum” y su raíz original se conserva en las palabras somnífero, somnoliento y sonámbulo. Según el Diccionario de la Real Academia Española, sueño, en resumen, significa el acto de dormir como el deseo de hacerlo y ensueño equivale al acto de soñar, es la representación onírica de quien duerme. El adjetivo onírico proviene del griego “ónar” que significa ensueño. Soñar es la representación mental de imágenes, sonidos, pensamientos y sensaciones durante el sueño generalmente de forma involuntaria.

El sueño, como lo concebimos diariamente, se lo puede definir como un estado normal, recurrente y reversible de disminución de la percepción y de la capacidad de respuesta al medio ambiente. La actividad motora cesa y se adopta una postura específica. El sueño también está presente en mamíferos, pájaros, probablemente en reptiles, anfibios y peces.

A diferencia de lo que se cree comúnmente, el sueño es un estado dinámico donde grupos de neuronas siguen activas desempeñando un papel diferente al de la vigilia y es, además, necesario para la salud en general del organismo, por sus propiedades de consolidar las distintas formas de la memoria,<sup>1</sup> regular la temperatura y la función de ciertos neurotransmisores, así como de almacenar energía y mantener la inmunocompetencia.<sup>2</sup>

Con fines didácticos revisaremos los siguientes 4 puntos relacionados con la anatomía y fisiología del sueño y del ciclo vigilia-sueño:

1. El sistema del despertar o vigilia y las hipocretinas que son neuropéptidos de reciente descubrimiento, estrechamente relacionadas con la vigilia.
2. El sueño de ondas lentas donde no existen los movimientos oculares rápidos (de las siglas en inglés “rapid eye movements”) denominado sueño no REM (NREM).
3. El sueño REM, es decir con movimientos oculares rápidos, o sueño MOR en español.
4. La regulación de estos ciclos vigilia-sueño (ritmo circadiano).

Antes de entrar en detalle, para un entendimiento más simple es importante recordar en forma general la importancia de 4 núcleos que están estrechamente relacionados con la activación de estas funciones, lo que podríamos llamar “interruptores” (switch)<sup>3</sup> como son: el núcleo hipotalámico posterior (NHP) con las hipocretinas para la vigilia, el núcleo ventral lateral preóptico (VLPO) para el sueño NREM, el núcleo denominado reticularis pontis oralis (NRPO) lateral para el sueño REM y el núcleo supraquiasmático (NSQ) para la regulación (reloj) o “marcapaso” del ciclo sueño-vigilia (cuadro 1).

Núcleos	Función
Hipotalámico posterior (NHP)	Vigilia
Ventrolateral preóptico (VLPO)	Sueño NREM
Reticular pontis oralis lateral (NRPO)	Sueño REM
Supraquiasmático (NSQ)	Regulación (reloj) del ciclo sueño-vigilia

Cuadro 1: Núcleos importantes referenciales en la activación de las diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia.

Estos núcleos, por diferentes mecanismos ya más elaborados que veremos en su debido momento, son estimulados o inhibidos para que aparezca el sueño y la vigilia con sus características cíclicas diarias.

En una persona normal adulta joven, el promedio de sueño es de 8 horas diarias con 16 horas de vigilia; el sueño, como ya se mencionó, tiene 2 fases perfectamente definidas, el sueño NREM o de ondas lentas que tiene 4 etapas:

- **Etapa I**, de somnolencia o adormecimiento, caracterizada por la desaparición del ritmo alfa y aplanamiento del registro con ondas theta (4-7 HZ) mezcladas y ondas vértex al término de ésta.
- **Etapa II**, con la aparición de actividad beta (mayor de 13 HZ), husos de sueño y complejos K.
- **Etapa III**, donde se observan ondas lentas thetas con mayor frecuencia (más del 50%) que deltas (menor de 4 HZ).
- **Etapa IV**, de ondas deltas.

En la práctica y visualmente en ocasiones, es difícil la diferenciación entre las dos últimas, la mayoría de laboratorios las combinan con la denominación de sueño de ondas lentas.<sup>4</sup> El sueño REM aparece generalmente a los 90 minutos después de las etapas anteriores y se caracteriza por un componente tónico que persiste durante todo el sueño REM, y está dado por la atonía muscular generalizada que respeta únicamente la musculatura de los movimientos oculares y del diafragma. Además, incluye un EEG desincronizado con frecuencia de bajo voltaje y mixta, similar al de la persona despierta con ojos abiertos, actividad rítmica theta hipocámpica, ausencia de husos de sueño y complejo K, y series de ondas de 2-5 HZ vértex negativas denominadas "ondas en dientes de sierra" (sawtooth waves) que ocurren particularmente justo antes de los brotes de movimientos oculares rápidos (REM o MOR). Esos brotes constituyen el componente fásico intermitente característico de esta etapa, junto con contracciones musculares ocasionales y una irregular aceleración cardiorrespiratoria.<sup>5</sup> Este ciclo se repite durante toda la noche durante 4 ó 5 veces más, con la particularidad de que es la etapa II de sueño la más frecuente (50%), la etapa III y IV (25%), el sueño REM (25%) y la etapa I (5%). El sueño de ondas lentas ocurre en mayor proporción en la primera parte del mismo, mientras que el sueño REM es más frecuente en la segunda mitad.<sup>6</sup>

El neonato duerme aproximadamente 16 horas y también presenta sueño NREM (sueño quieto) y REM (activo). Durante la primera década el porcentaje de sueño REM cae y el tiempo de inicio del primer REM (latencia REM) aumenta; los jóvenes de 15 a 25 años tienden fisiológicamente a dormir tarde y levantarse tarde<sup>7</sup> (fase retardada del sueño), el porcentaje de sueño de ondas lentas comienza a caer y así continúa hasta la vejez donde se agregan despertares frecuentes, la latencia REM se acorta, existe reducción total del sueño, trastornos de la respiración, y contrariamente a los jóvenes estas personas se duermen temprano y se despiertan también temprano en la madrugada (fase adelantada del sueño).

### Localizaciones neuroanatómicas del sueño y la vigilia

Describiremos en primer lugar el sistema del despertar o estado de vigilia, es decir las estructuras anatómicas que nos mantienen despiertos. Conocidos son, desde principios del siglo pasado, los estudios de Bremer, primero, y Morruzi y Magoun posteriormente, que descubrieron la importancia del tallo cerebral y el sistema activador reticular ascendente (SARA), respectivamente, en la estimulación de la corteza cerebral; luego Von Economo y Nauta, mientras estudiaban los efectos de ciertas encefalitis epidémicas, descubrieron que era la región del hipotálamo posterior muy importante en el mantenimiento del estado de vigilia porque pacientes con encefalitis (letárgica) en coma tenían destruida principalmente esta zona. Lo contrario sucedía, en cambio, cuando la lesión se localizaba en el hipotálamo anterior (Nauta), es decir, el paciente permanecía despierto.

Posteriormente aparecieron los otros conceptos clásicos iniciales que, además del tallo cerebral y el hipotálamo, se necesita para activar en forma difusa la corteza cerebral, el tálamo a través de los núcleos

talámicos no específicos y de la línea media, proceso que se lleva a cabo con la liberación de glutamato neurotransmisor excitador muy común en el sistema nervioso central (SNC). A partir del año 1960 en adelante se comienzan a documentar otras estructuras implicadas directamente en este sistema del despertar, o que mantienen el estado de vigilia, como el núcleo del rafe (NR) en el mesencéfalo con sus neuronas ricas en serotonina y el locus ceruleus (LC) con la liberación de noradrenalina; le siguen el núcleo basal de Meynert (NB) con la acetilcolina, la amígdala, el núcleo supraquiasmático (NSQ) marcapaso regulador del ciclo sueño-vigilia como ya hemos anotado, el núcleo tuberomamilar (NTM) del hipotálamo el cual contiene histamina, 8 las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y el área ventro tegmental (VT), así como los núcleos tegmentales ventro-lateral (TLD) y pedúnculo-pontino (TPP). Todos estos núcleos en distinta medida con sus neurotransmisores excitadores se proyectan al mismo tiempo y en forma difusa hacia la corteza cerebral y son estimulados por la sustancia reticular que en su momento recibe los impulsos sensoriales del medio externo e interno.<sup>9</sup>

La formación reticular, o sea el SARA, activa la corteza cerebral por dos vías: la vía dorsal a través de los núcleos intralaminares del tálamo y la vía ventral que se proyectan al hipotálamo lateral y núcleos basales (Meynert, cintilla diagonal de Broca, sustancia innominada y núcleos del septo), cuyas conexiones terminan en la corteza cerebral e hipocampo.<sup>10</sup>

### **Hipocretinas**

Fue en 1998 en que se descubre la sustancia involucrada en la acción del hipotálamo lateral responsable del despertar y la vigilia, cuando dos grupos de investigadores independientes, casi al mismo tiempo, identificaron un componente que se sintetizaba en un pequeño grupo de neuronas polimorfas que se encontraban específicamente en la región posterior y lateral del hipotálamo. Un grupo las llamó hipocretinas (de Lecea, et.al.) por el sitio donde se las localizaba y por su parecido a la hormona secretina. Se las dividió en hipocretina 1 (HCT 1) y 2 (HCT 2) con 33 y 28 aminoácidos, respectivamente.<sup>11</sup> El otro grupo las denominó orexinas (del griego "orexis," que significa apetito) por el control de dicha zona sobre el apetito (efecto estimulante). También las clasificaron en orexinas A (OXA) y B (OXB). Ambos grupos son péptidos excitatorios que tienen sus receptores HCTR1 y HCTR2 (OXRA y OXRB) con diferentes funciones y distribución en el SNC, especialmente en los sitios relacionados con el despertar.<sup>12, 13</sup>

Este grupo neuronal hipotalámico que producen las hipocretinas (neuromoduladores) se proyectan a la corteza cerebral y, además, hacia algunas estructuras involucradas con la vigilia, como el locus ceruleus, y los núcleos del rafe, talámicos no específicos, basal anterior de Meynert y la amígdala; núcleos tegmentales ventrales y pedunculopontinos y a la sustancia nigra, entre los principales.

Se ha demostrado que existe una mayor concentración de terminales y receptores de hipocretinas en el locus ceruleus del tallo cerebral y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (ambos relacionados directamente con el mantenimiento o generación de la vigilia) y que sus neuronas noradrenérgicas e histaminérgicas, respectivamente, son facilitadas con la aplicación de hipocretina, lo que sugiere su importancia en el sistema del despertar. Además, el aumento del tiempo de vigilia, en animales de experimentación al inyectar hipocretinas intraventricularmente, también apoya esta hipótesis.<sup>14</sup>

Por otro lado, la disminución de esta sustancia produce el efecto contrario, es decir, la somnolencia con disminución de la actividad motora como ocurre en un cuadro muy similar a la narcolepsia con cataplejía, que se ha logrado reproducir en animales de experimentación en los cuales de alguna manera (genéticamente o por lesión citotóxica) se ha inactivado la producción de hipocretinas.<sup>15</sup>

En base a estos experimentos, aparecieron posteriormente estudios clínicos en humanos que corroboran lo observado en animales, como ocurre en el déficit de hipocretina 1 (HCT 1) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con narcolepsia y cataplejía. Sin embargo, niveles bajos de HCT 1 en el LCR se han observado también en otros casos, como sucede en el traumatismo encefálico, tumores e infecciones cerebrales y rara vez en el síndrome de Guillain-Barré (posiblemente por autoinmunidad), lo que exceptuando esta última entidad podría explicar la somnolencia en estos pacientes.<sup>16</sup> Finalmente estudios post-mortem del hipotálamo de pacientes narcolépticos han evidenciado marcada disminución o ausencia de neuronas hipocretinérgicas en la mayoría de los casos, es decir, la relación déficit de hipocretina-somnolencia es evidente, aunque algunos autores han sostenido que la acción de las hipocretinas estarían relacionadas solo con facilitar la actividad motora o el aumento de vigilancia que acompaña a la actividad motora, porque el aumento de la vigilancia propiamente sería mediado por el sistema histaminérgico, como ocurre al perfundir hipocretinas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

También se ha demostrado que una subpoblación de neuronas de hipocretinas diferente a las que producen el despertar se activaría durante el sueño REM.

Resumiendo, las hipocretinas están involucradas en la facilitación de la actividad motora, tono muscular, el despertar, sueño REM, ciclo sueño-vigilia y participarían también en funciones metabólicas (regulación del apetito), neuroendócrinas y vegetativas.

Todas las estructuras anatómicas con sus respectivos neurotransmisores del despertar que entran en acción ante los estímulos externos e internos que estimulan el SARA, las hipocretinas y todos los otros componentes que hemos revisado y que se activan al mismo tiempo en forma difusa se muestran en la figura 1.

### Sueño de ondas lentas No REM (NREM)

Ocurre cuando las neuronas de hipocretinas son inhibidas por las descargas gabaérgicas y de galanina que se originan en el área preóptica y basal anterior, específicamente el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) que habíamos señalado al comienzo del artículo como el segundo núcleo importante<sup>17</sup> (interruptor para el inicio del sueño). Experimentalmente, la estimulación eléctrica del hipotálamo anterior y área preóptica producen sueño. Su lesión, como se evidenció en la encefalitis letárgica después de la pandemia de influenza que siguió a la Primera Guerra Mundial, provocó pacientes con severo insomnio.

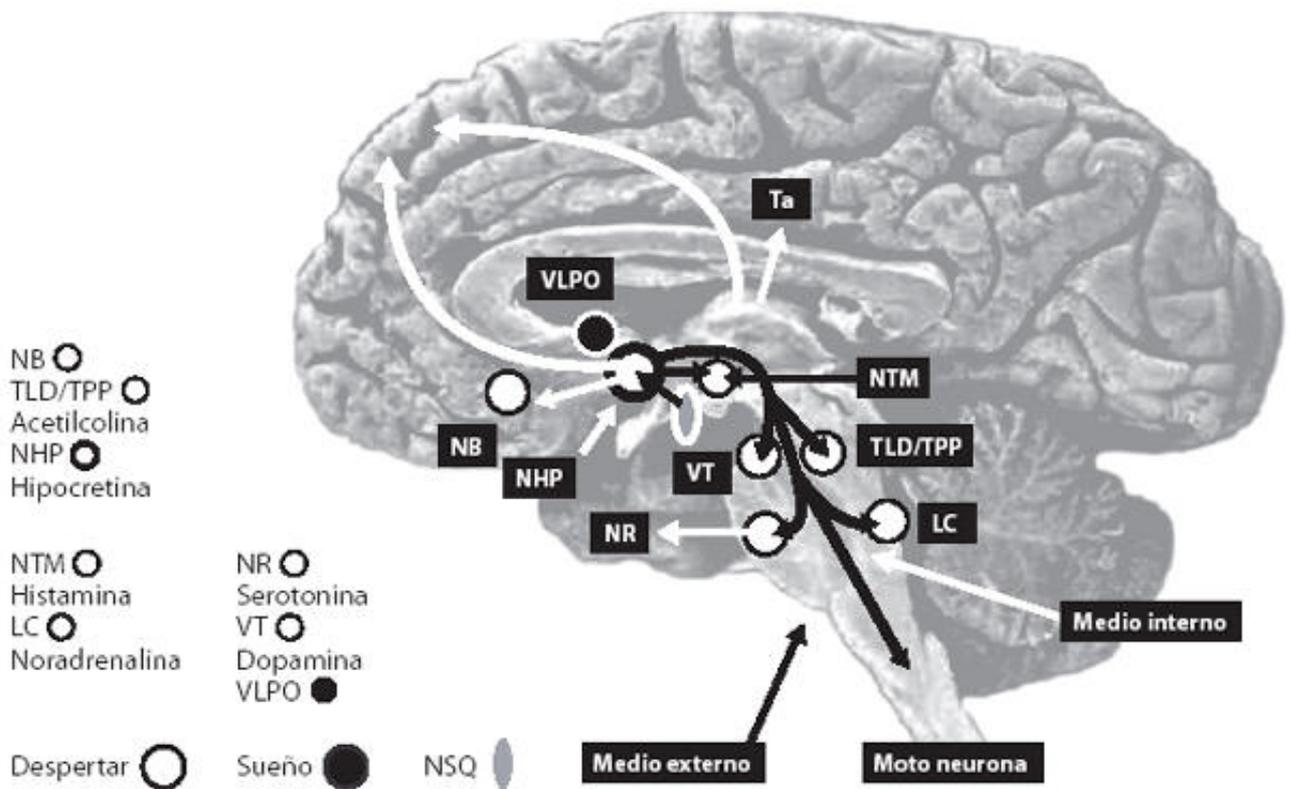


Figura 1: Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo vigilia-sueño

La actividad de las hipocretinas es menor durante el sueño NREM que durante la vigilia. Al inhibirse las hipocretinas se inhiben también, aunque no totalmente, todas las estructuras que hemos señalados, provocan el despertar o la vigilia, excepto los núcleos tegmentales laterodorsales (TLD) y pedunculopontinos (TPP) responsables de los movimientos oculares rápidos (MOR), los cuales sí se inhiben completamente<sup>2, 16</sup> (En un extremo, en círculos blancos, las zonas activadoras del despertar, y en el otro extremo, en círculos negros, las del sueño o inhibición completa con sus acciones intermedias) como lo muestra el cuadro 2. El núcleo reticular del tálamo es el responsable de la generación de la actividad de los husos de sueño debido a la desaferentación de la corteza cerebral durante el sueño por la inhibición de las fibras sensoriales ascendentes. Todo lo anterior explicaría la disminución de la función motora, la ausencia de movimientos oculares rápidos y la generación de ondas lentas que caracterizan al sueño NREM. El bulbo también participa por intermedio del núcleo del fascículo solitario que incluye un grupo neuronal, que descarga más activamente durante el sueño no REM que durante la vigilia, y la estimulación eléctrica de este sitio produce sueño. Fibras de este núcleo se proyectan también al puente, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo y sistema límbico, originándose el característico tono parasimpático que predomina durante el sueño no REM.

Neurotransmisor	Sitio de origen	VIGILIA	NREM	REM
Acetilcolina	N. Basal (NB) N. TLD y TPP	○	●	○
Serotonina	N. núcleo del Rafe	○	◐	●
Noradrenalina	Núcleo locus ceruleus	○	◐	●
Histamina	Núcleo tuberomamilar	○	◑	◑
Impulso sensorial		○	◑	●
Respuesta motora		○	◑	●
Órbita cerebral		○	●	◑
EEG		Activado	Sueño lento	Activado

○ Activado    ● Desactivado    ◐ Parcialmente activado    ◑ Muy disminuido

Cuadro 2: Activación y desactivación de los diferentes componentes del sueño y la vigilia.

La generación de los husos de sueño en el sueño NREM tiene ciertas peculiaridades que conviene mencionarlas. Durante la vigilia y el sueño REM las neuronas reticulares talámicas tienen actividad “tónica,” pero durante el sueño NREM ellas alteran su actividad eléctrica para producir patrones de descargas en “brotes.” La desactivación de los núcleos colinérgicos de Meynert y de los núcleos tegmentales pedunculo pontino y laterodorsal consiguen que los núcleos reticulares del tálamo se activen y gracias a su actividad gabaérgica bloqueen el paso de la información sensorial del exterior consolidándose así el sueño. La traducción EEG de la activación de los núcleos reticulares del tálamo es la aparición de los husos de sueño (Etapa II del sueño NREM). En el sueño profundo, tras producirse una progresiva hiperpolarización de estos núcleos reticulares del tálamo, desaparecen los husos de sueño, se activan los núcleos dorsales del tálamo que se proyectan hacia la corteza y aparece en el EEG la actividad delta característica del sueño profundo NREM.18

Como hemos podido apreciar, la acción de las hipocretinas es muy importante, ya sea con su activación en la vigilia y desactivación en el sueño; pero, además, lo hace modulando dicha acción de tal manera que los ciclos sueño-vigilia ocurrirían en forma progresiva evitando una transición brusca o inadecuada entre estos dos sistemas. Es por esto, quizás, que en la polisomnografía, fenómenos como los complejos K y husos de sueño se introducen al inicio del sueño REM o una atonía muscular precede antes de otro REM. Un resumen de la activación y desactivación de las principales estructuras de la vigilia y los tipos de sueño aparece en el cuadro 2.

### Sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) o REM

El sueño REM se caracteriza a diferencia del sueño NREM justamente por esta particularidad de presentar la persona dormida episodios de movimientos oculares rápidos, atonía muscular, además de una actividad cortical de “despertar” similar a la actividad que se registra en el EEG de rutina al hacer abrir los párpados y las clásicas ondas “como dientes de sierra” descritas con anterioridad.

Experimentalmente con técnicas de sección del tallo cerebral a distintos niveles, se ha podido demostrar que el sitio principal donde se genera el sueño REM está localizado a nivel del puente o protuberancia. La porción dorsal del puente (tegmento pontino) contiene un grupo de células y tractos de fibras ascendentes conocidas como sistema activador reticular ascendente (SARA), cuya parte más rostral se conoce como núcleo reticular pontis oralis (NRPO) y es el que originaría la descarga en el sueño REM, más específicamente en el área localizada en su parte lateral, ventral al núcleo ceruleus<sup>2</sup> porque su destrucción produce la desaparición del sueño REM y esta misma zona en el sueño REM descarga selectivamente (células “on”) algunas de ellas secretando acetilcolina.

Por el contrario, las células “off” de apagado han sido encontradas en el locus ceruleus noradrenérgico y en el sistema serotoninérgico del rafé, estas células descargan, como ya se mencionó, normalmente durante la vigilia, parcialmente en el sueño NREM y son silentes durante el sueño REM (cuadro 2).

La atonía que se observa en el sueño REM ha sido reproducida experimentalmente por estimulación eléctrica de algunas áreas del tallo cerebral, incluyendo los núcleos pedunculopontinos, el núcleo retrorubral de la parte inferior del mesencéfalo y el núcleo magnocelular (de Magoun y Rhines) del bulbo medial. La vía se conformaría con los axones de los núcleos tegmentales dorsolateral y pedunculopontino, que por el haz tegmento-reticular desciende hacia el bulbo en su parte medial para hacer sinapsis liberando glutamato en los núcleos magnocelular y acetilcolina en el paramediano. Desde estos núcleos el estímulo continúa por intermedio del tracto retículoespinal lateral, hasta las células del asta anterior de la médula que son inhibidas por la liberación de glicina, produciéndose una hiperpolarización y la inhibición postsináptica que resulta en la atonía muscular del sueño REM<sup>19</sup> (figura 2).

Existen algunos fenómenos asociados al sueño REM que no han sido aclarados en forma definitiva todavía, como la atonía sola sin los otros fenómenos del sueño REM, que pueden ser realizados experimentalmente reproduciéndose un modelo de cataplejía (la disminución súbita del tono muscular) como ocurre en pacientes con narcolepsia.

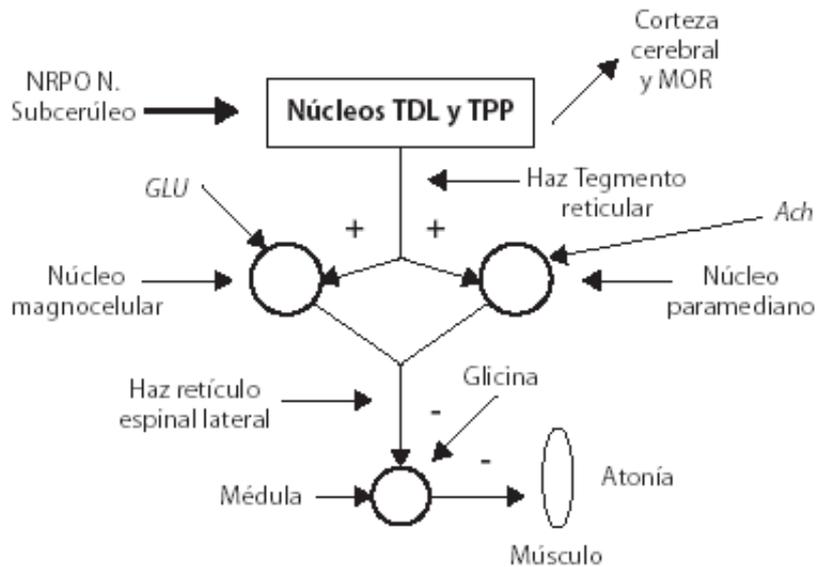


Figura 2: Estructuras y conexiones que participan en los MOR y atonía del sueño REM

En los gatos, en cambio, se puede reproducir sueño sin atonía en lesiones del núcleo peri-locus ceruleus y tegmental laterodorsal del puente, lo que probablemente interrumpe la vía tegmento-reticular, además, de acuerdo al nivel de la lesión, el animal se tornará violento, lo que se podría relacionar con las alteraciones del comportamiento similares observadas en ciertos pacientes en sueño REM (RBD en inglés) dando la impresión de que estos como que “actúan en sus sueños.”<sup>20, 21</sup>

Los otros componentes neurofisiológicos del sueño REM serían las ondas pontogeniculooccipitales (PGO) que aparecen intermitentemente (forma fásica) del sueño REM, probablemente responsables de las “ondas en diente de sierra” a partir de la estimulación del tegmento dorsolateral del puente en una zona conocida como zona parabraquial, por ser adyacente al brachium conjuntivum. Las puntas PGO facilitan los movimientos oculares rápidos. Estas descargas se proyectan al tálamo y corteza occipital donde estimularían distintas áreas ocasionando los ensueños.<sup>19</sup>

Los movimientos oculares rápidos (MOR) aparecen intermitentemente durante el sueño REM por activación de los núcleos TLD/TPP, que estimulan los núcleos periaabducens en la región dorsomedial de la protuberancia. En ocasiones se acompañan de otros fenómenos fásicos como las mioclonías faciales o de miembros inferiores, que ya se mencionó, por activación de los núcleos reticularis pontis caudalis y magnocelular. Este último, involucrado en la atonía muscular, tiene receptores del glutamato que no son NMDA dependientes, pero la estimulación de los receptores NMDA en la misma región podrían explicar las contracciones musculares observadas en el REM.

Las variaciones del ritmo cardiorrespiratorio y la presión arterial se debe al estímulo fásico sobre los núcleos parabraquiales laterales y mediales de la protuberancia. La estimulación eléctrica de la región tegmental ventral del mesencéfalo y ventrolateral del puente en los monos, producen erecciones penianas en el sueño REM.

### Regulación del ciclo sueño-vigilia

En un ser humano, un patrón de conducta habitual es mantenerse despierto por aproximadamente 16

horas durante el día y dormir 8 horas, todos los días en forma cíclica, es decir lo que se conoce como ritmo circadiano. Este 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 núcleo supraquiasmático que se proyecta hacia arriba a la zona preóptica relacionada con la temperatura corporal, dorsalmente hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH) que controla el ritmo circadiano<sup>22</sup> y la glándula pineal para la producción de melatonina (MLT). Las proyecciones posteriores del NSQ se dirigen hacia el área de las hipocretinas que inician la estimulación (en sentido figurado) de todos los núcleos del despertar que hemos analizado previamente, con la inactivación de los núcleos del sueño NREM y REM, para posteriormente al atardecer disminuir dicha estimulación y comenzar el proceso de activación progresiva de las estructuras involucradas en los dos tipos de sueño. Esto es lo que vamos a describir en forma resumida.

Este proceso se conoce como ritmo circadiano del ciclo vigilia-sueño y depende del NSQ que posee un mecanismo intrínseco de tiempo, que actúa como un reloj o marcapaso único genéticamente determinado que se regula con el ciclo luz-oscuridad y que actuaría como un proceso denominado circadiano del despertar, porque tiende a mantener a la persona despierta.<sup>23</sup>

Si se aísla experimentalmente el NSQ, sus neuronas siguen descargando con mayor intensidad durante el día y más lentamente en las noches y son capaces de mantener el ciclo circadiano fuera del animal de experimentación en ausencia de cualquier impulso, lo que lo convierte en un marcapaso circadiano. Pero resulta que este ciclo sueño-vigilia se sigue observando en animales de experimentación<sup>24</sup> en ausencia del ciclo luz-oscuridad (control circadiano) y lo que es más, aun con destrucción del NSQ, pero no con la ritmicidad propia circadiana que hemos visto cuando no hay lesión del NSQ, sino al azar y en algunas ocasiones durante el día. Por otro lado, en el mono, por ejemplo, si se lesiona el NSQ (activador circadiano) el animal, en lugar de dormir 8 horas, duerme 12 horas. Es decir, se siguen presentando ciclos sueño-vigilia aunque de diferente manera, lo que significa que existe otro mecanismo interno independiente del NSQ que maneja sus propios ciclos sueño-vigilia y con tendencia a favorecer el sueño; este proceso se ha denominado homeostasis del sueño. En forma práctica, este proceso puede ser visto como una propensión a dormir que se va acumulando durante la vigilia.

Este proceso no es fácil entenderlo, pero se supone que es un mecanismo, al menos en parte, de restablecimiento del sueño. Cuando estamos despiertos durante el día experimentamos a través del mismo en forma progresiva una tendencia a dormir, esta se debe a la homeostasis del sueño que si no fuera contrarrestada por el impulso del marcapaso circadiano (NSQ), que nos mantiene despiertos se producirían brotes de sueño frecuentes durante el día.

Estudios actuales han demostrado que la adenosina, un neurotransmisor inhibitorio que resulta del aumento del metabolismo del glicógeno, sería la sustancia implicada como inductora del sueño en el proceso de la homeostasis porque se acumula durante la vigilia prolongada y disminuye con el sueño reparador subsecuente.<sup>25</sup> De hecho la cafeína, sustancia que produce insomnio, bloquea los receptores de adenosina.

Como podemos apreciar existen, entonces, dos procesos claramente determinados, el uno que favorece el sueño, que es el denominado homeostasis del sueño, y el otro que se contrapone y favorece el estado de vigilia, que se ha denominado el proceso circadiano del despertar.<sup>26</sup>

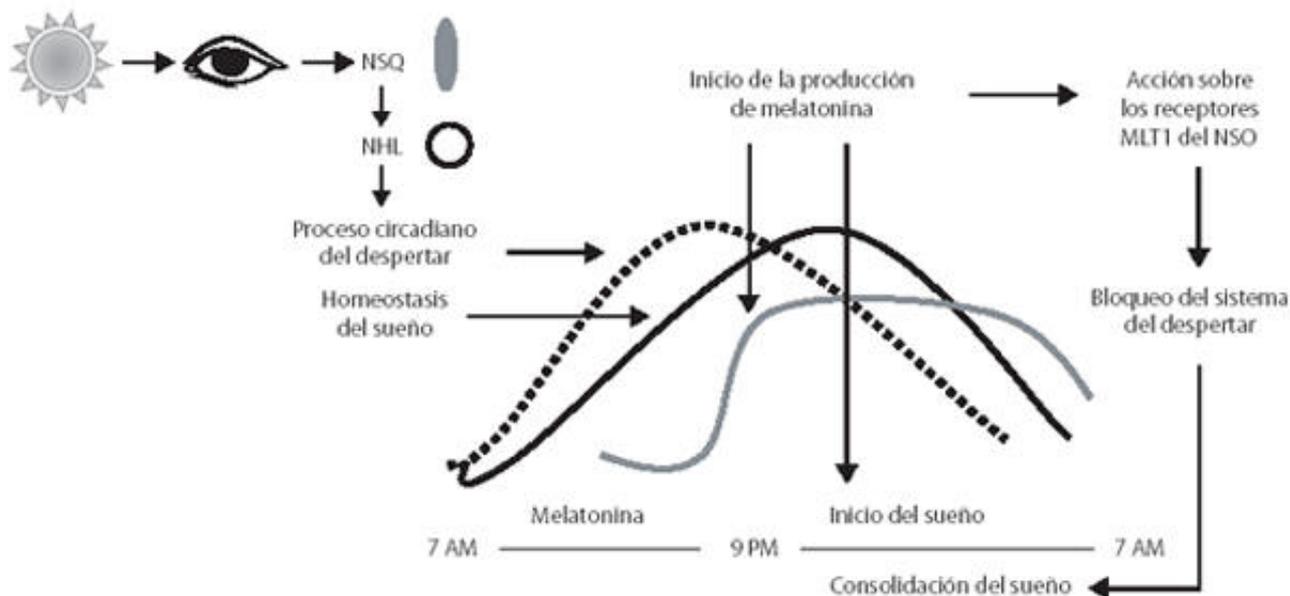


Figura 3: Ritmo circadiano vigilia-sueño con sus dos procesos y la acción de la melatonina.

El proceso de homeostasis del sueño es bajo al comenzar la mañana y se incrementa progresivamente a lo largo del día; al mismo tiempo el proceso circadiano, activado por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo (por acción de las hipocretinas), también se eleva para contrarrestar la homeostasis del sueño. A medida que las horas habituales para dormir se acercan, la actividad circadiana del despertar decae y predomina la homeostasis del sueño, permitiendo el inicio del mismo. Cuando la actividad circadiana comienza a decaer (al entrar la noche) se produce rápidamente el aumento de la liberación de la melatonina, hormona producida por la hipófisis en condiciones de oscuridad. Esta hormona tiene 2 tipos de receptores: los denominados tipo 1 (MLT1) presentes en el hipotálamo (NSQ), retina y corteza cerebral sobre los que actúa preponderantemente produciendo un efecto "off" o de apagamiento del NSQ, consolidando de esta manera el sueño (figura 3), razón por la que se usa como terapéutica en los trastornos del ritmo circadiano.<sup>27</sup> El otro tipo de receptor es el de melatonina 2 (MLT2), localizado en otros órganos del cuerpo y que estarían involucrados más en los cambios de fase propias del NSQ.

### Bibliografía

1. Erturul A, Rezaki M. The neurobiology of sleep and its influence on memory. Turk Psikiyatri Derg. 2004; 15(4): 300-8
2. Silber MH, Krahn LE, Morgenthaler TI. Sleep Medicine in clinical practice. Florida: Taylor & Francis, 2004: 3-23
3. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci. 2001; 24:726-731
4. Daly DD, Pedley TA. Current Practice of Clinical Electroencephalography, 2da Ed, New York: Raven Press, 1990: 561-692
5. Daube JR. Clinical Neurophysiology, 2da Ed. New York: Oxford University Press, 2002: 493-512
6. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. Neurology 2005; 64 (Suppl 3):S12-S20
7. García Jiménez MA, Salcedo-Aguilar F, Rodríguez. Almonacid, et al. Prevalencia de los trastornos de sueño en adolescentes de Cuenca, España. Rev Neurol 2004; 39:18-24
8. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. Nat Rev Neurosci. 2003; 4:121-130
9. Moore RY. The New Neuroanatomy of Sleep-Wake Regulation. Medscape Neurology & Neurosurgical, December 2003
10. Osuna E. Sueño Normal (1). Colombia: Sanophy-Synthelabo, 2003: 19-20

11. Salín-Pascual RJ. Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño. *Rev Neurol* 2004; 39: 354-8
12. Moore RY; Abrahamson EA; Van Den Pol A. The hypocretin neuron system: an arousal system in the human brain. *Arch Ital Biol.* 2001; 139(3): 195-205
13. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of Hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. *Cell* 1998; 92: 573-85
14. Torterolo P, Vanini G. Importancia de las hipocretinas en la patogenia de la narcolepsia. *Rev. Medic. Urug.* Vol. 19, N° 1, Mayo 2003
15. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy, *Lancet* 2000; 355:39-40
16. Baumann CL, Bassetti CR. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4: 673-82
17. Gallopin T, Fort P, Eggermann F, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404: 992-5
18. McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 1997; 20:185-215
19. Culebras A. La neurosomnología: Vanguardia de la neurología. Conferencia Barraquer-Lafora. *Neurología* 1998; 13(7): 335-48
20. Gilman S, Koeppe RA, Chervin RD, et al. REM Sleep behaviour disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology* 2003; 61:29-34
21. Lanzas D, Echeverry JE, Ardua W. Los sueños que se actúan. *Rev Colomb Psiquiatr*, 1999, 28(1): 59-68
22. Moore R, Danchenko RL. Paraventricular-subparaventricular hypothalamic lesions affect circadian functions. *Chronobiol Int.* 2002; 19:345-360
23. Moore RY. Clinical update-circadian rhythms, hypothalamus, and regulation of the Wake-sleep cycle. *Medscape Neurology & Neurosurgery*, October 2004
24. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Rev.* 2005; 49(3): 429-54
25. Porkka-Heiskament, Strecker RE, Tacar M, Bjorkum AA, Greene RW, Mccarley Adenosina: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness *Science* 1997; 276: 1265-8
26. Davis KF, Parker KP, Montgomery GL. Sleep in Infants and Young Children: Part One: Normal sleep. *J Pediatr Health Care* 2004; 18(2): 65-71
27. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. The Therapeutic potential of Melatonin: A review of the Science. *Medscape General Medicine* 2004; 6(2): 46