

ALEJANDRO ESTELLER PÉREZ

EL TIEMPO Y SUS RITMOS,
EL SUEÑO Y SUS ENSUEÑOS



VNIVERSIDAD D SALAMANCA

a.d. 1218

**El tiempo y sus ritmos,
el sueño y sus ensueños**

Lección Inaugural del Curso Académico 2009-2010,
pronunciada por el profesor D. Alejandro Esteller Pérez.

La biología no puede progresar sin aceptar
que la naturaleza es objetiva.

Los biólogos, por naturaleza, somos
inevitablemente subjetivos.

Esta dicotomía nos condena a una lucha
constante para evitar que aflore nuestro
determinismo intrínseco.

Aunque creo a pies juntillas en lo que
antecede seguro que algún lector descubre,
en las páginas que siguen, que en más de una
ocasión he perdido la batalla.

ALEJANDRO ESTELLER PÉREZ

El tiempo y sus ritmos,
el sueño y sus ensueños



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

© Universidad de Salamanca
Autor

Depósito Legal: S. 1.046-2009

Impreso en España - Printed in Spain

GRÁFICAS LOPE

C/ Laguna Grande, 79. Polígono «El Montalvo II»

Teléf. 923 19 41 31 - Salamanca (España)

www.graficaslope.com

*Todos los derechos reservados. Ni la totalidad ni parte de este libro
puede reproducirse ni transmitirse sin permiso escrito
de la Universidad de Salamanca.*

Los ciclos astronómicos han acompañado a la vida en la tierra, desde su aparición hace 3500 millones de años. Los cambios ambientales que estos ciclos generan fueron cruciales para la supervivencia de las especies vivientes y ejercieron una influencia significativa en el devenir de las mismas. Esa influencia afectó por supuesto a la especie humana en un sentido similar.

La incertidumbre ambiental es una de las fuerzas impulsoras de la evolución, ya que los animales desarrollaron dos estrategias, a menudo coexistentes, que les permitieran evitarla. La primera atenúa los cambios del entorno modificándolo: por ejemplo, construyendo refugios artificiales (nidos, colmenas, termiteros, madrigueras...); o evitándolo, desplazándose a hábitats menos inciertos. La segunda, proba-

blemente más eficaz desde el punto de vista adaptativo, fue el desarrollo de sistemas que midieran el paso del tiempo. Este logro evolutivo confirió a los seres vivos la capacidad de anticipar los cambios ambientales y así paliar la incertidumbre del medio. Las especies que pudieron sincronizarse con señales del medio ambiente y adquirieron actividades rítmicas, tuvieron éxito evolutivo porque eran más eficaces. La selección natural hizo el resto.

Las conductas rítmicas de los animales tienen una duración, un periodo, muy variable. Las hay que se repiten cada segundo o menos, mientras que otras sólo se repiten cada año. Las más interesantes, desde el punto de vista de esta lección, son las que duran aproximadamente un día. Todos los animales muestran conductas de este tipo, con etapas de actividad y etapas de reposo, que en los endotermos se denominan tradicionalmente de vigilia y de sueño respectivamente.

En esta lección trataré brevemente el concepto del tiempo y su medida astronómica, física y biológica. Repasaré los ritmos más comunes y me centraré en uno de los más trascendentales, el ritmo sueño-vigilia. Describiré el sueño, su fenomenología, sus funciones y los mecanismos que lo producen, sin olvidar, por supuesto, a esos misteriosos acompañantes del sueño que son los ensueños. Por último relacionaré algunas patologías del sueño con ciertos avances científicos experimentales.

EL TIEMPO

Desde muy pequeño, el ser humano aprende a discriminar el hoy del ayer o del mañana y, cuando adultos, nos dedicamos a ganar tiempo, ya que el tiempo es oro. En este anhelo incansable de aumentar el rendimiento del tiempo el hombre ha empleado gran parte de sus capacidades teóricas y prácticas e ingentes cantidades de dinero. Los medios de locomoción son ca-

da vez más rápidos, los procesadores de información más eficientes, la elaboración de los alimentos se acorta, y así sucesivamente. Y una vez ganada la batalla al tiempo, el problema es como matarlo, perderlo o, por lo menos, entretenerlo de la manera menos aburrida posible. Además el tiempo, incluso el absoluto, es tremendamente subjetivo; en ocasiones nos parece que se alarga y en otras que pasa mucho más deprisa de lo deseado. Pero lo más curioso es que si tratamos de definirlo de una manera científica nos encontramos con serios problemas. Si a alguien se le pregunta qué es el tiempo, lo más probable es que, después de muchas vacilaciones, diga que el tiempo es lo que miden los relojes. Lo más discreto sería no sonreír con suficiencia ante esa en apariencia ingenua respuesta, ya que probablemente sea la más adecuada. Si se nos ocurriera repetir la pregunta a un físico teórico comenzaríamos a sospechar que conocer de verdad lo que es el

tiempo es una tarea hartamente difícil. Definir el tiempo no es trivial.

Para la Ciencia, hasta comienzos del siglo XX, el tiempo al menos era una magnitud absoluta. Si dos científicos trataran de medir un intervalo entre dos sucesos sus resultados sólo diferirían por la precisión del sistema de medida utilizado. Sin embargo, hacia 1905, un suizo llamado **Einstein** y, semanas más tarde, un francés llamado **Poincaré** nos enfrentaron con una verdad desconcertante: no se podía seguir manteniendo la idea de un tiempo absoluto. El transcurrir del tiempo cambia cerca de una gran masa, y además depende de la velocidad con la que se desplaza el observador.

Los intentos más serios de objetivar el flujo del tiempo se apoyan en la física de los procesos irreversibles. Por otra parte, el análisis de la asimetría entre pasado y futuro, la flecha del tiempo, se ha tratado de explicar por el aumento del desorden de

un sistema. Dicho de manera muy simplista, la asimilan a la segunda ley de la termodinámica. Nada hay en la ciencia conocida que exprese que es el tiempo el que pasa; en su marco conceptual, el tiempo no transcurre sino que simplemente es.

En el diccionario de la Real Academia hay 8 entradas para definir el tiempo cronológico; nos atendremos a las dos primeras:

1. Duración de las cosas sujetas a mudanza;
2. Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro.

La medida física del tiempo

Algunos fenómenos astronómicos generan cambios ambientales que se repiten de manera más o menos periódica. Recordaré sólo dos: el giro de la tierra sobre su eje y la traslación de nuestro planeta alrededor del sol. Hay otros como los movimien-

tos relativos de la luna que dan lugar al ciclo lunar y que junto con los del sol generan el ciclo mareal, que sólo mencionaré de pasada.

El giro de la tierra sobre su eje y su variable posición relativa con respecto al sol produce lo que, para el hombre, es la unidad temporal más cotidiana, el día. Hay que aclarar que los días actuales son más largos que los que conocieron los animales arcaicos, ya que la velocidad de rotación de la tierra no ha dejado de disminuir. Los dinosaurios vivieron días de casi 23 horas y éstos seguirán alargándose hasta que la Tierra deje de girar. Además, como consecuencia de su traslación alrededor del Sol y de la inclinación de su eje de rotación con respecto al plano de traslación, se producen cambios estacionales con un período de aproximadamente 365 días.

Algunos personas, con capacidades intelectivas y culturales más avanzadas, se dieron cuenta de la ventaja que significaría

el poder predecir cuándo ocurrirían esos cambios. La anticipación a la llegada de los fríos, las presas, o los depredadores fue un motor importante para el éxito de los primeros pobladores. Los que diseñaron sistemas de medida eficaces ocuparon las posiciones sociales más respetadas como hechiceros o sacerdotes.

No voy, por motivos obvios, a extenderme en la descripción de los sistemas que fueron apareciendo para medir el tiempo; baste recordar algunos hitos.

En el Paleolítico, el movimiento del Sol, la Luna y las estrellas se utilizó para predecir el ciclo diario, lunar y estacional. La observación de la sombra proyectada por una piedra colocada verticalmente, pudo ser el primer instrumento para la medida del tiempo y el paso de las estaciones. Estos artilugios tenían la suficiente precisión como para permitir programar movimientos migratorios propios o predecir el de algunos animales. Instrumentos de este tipo,

pero más elaborados, son el monumento de Newgrange, en Irlanda, cuya alineación con la luz proyectada por el Sol en el solsticio de invierno aún se mantiene 5000 años después de su construcción, y el de Stonehenge en Inglaterra, un milenio posterior.

Los primeros calendarios egipcios o mesopotámicos fueron contemporáneos de esos monumentos europeos y se basaban en tres ciclos naturales: el día solar, el mes lunar y el año solar. Dado que la traslación de la tierra alrededor del sol, por la inclinación de su eje, afecta más a los países septentrionales que a los ecuatoriales, el calendario solar, más complicado, predominó en los primeros y el lunar, más sencillo en los segundos. Los astrónomos egipcios identificaron 12 constelaciones, las zodiacales, que utilizaron para dividir el año en 12 partes de 30 días. Cada día a su vez constaba de 12 unidades de luz y doce de oscuridad, de duración variable. Los babilonios ya dividieron el día en 24

horas de 60 minutos y cada minuto en 60 segundos. Su calendario de 360 días necesitaba que cada 6 años se añadiera un mes adicional para corregir la deriva. **Julio Cesar** en el 46 A.C., a la vuelta de Egipto, y con el asesoramiento de **Sosígenes**, un astrónomo alejandrino, además de añadir un día a algunos meses, ideó el año bisiesto. A pesar de esa valiosa reforma se seguía acumulando un desfase que fue corregido por la impulsada por el papa **Gregorio XIII** (1582). El calendario gregoriano mantenía algunos años bisiestos y eliminaba otros. Este es el calendario que continúa vigente en nuestros días.

Poco a poco la medida del tiempo diario fue mejorando: los obeliscos, el reloj de arena o la clepsidra, son algunos intentos más o menos afortunados. Un sistema más sofisticado, y sobre todo mucho más bello, lo encontramos en algunas catedrales góticas; la luz filtrada por las vidrieras sigue un recorrido preciso que informa de la hora diaria y el momento estacional. En la de

Chartres, además de su conocidísimo laberinto, San Juan Bautista marca el solsticio de verano y San Juan evangelista el de invierno.

En el siglo XIII aparecen los primeros relojes mecánicos. Una observación durante una misa en la catedral de Pisa llevó a **Galileo** a definir, a finales del siglo XVI, la constancia del periodo de oscilación de un péndulo de una determinada longitud. Este descubrimiento, aplicado por **Huygens**, dio otro impulso a la técnica relojera. La invención del volante con muelle en espiral, junto con el escape de áncora en sustitución del balancín, redujo el tamaño de los relojes, que se guardaron en el bolsillo o se llevaron en la muñeca. Los modernos relojes electrónicos, que carecen de dispositivos mecánicos, permiten buenas precisiones. Pero, para una precisión casi absoluta, hubo que esperar a 1976 cuando el reloj atómico de cesio 133, permitió establecer el segundo atómico.

La medida biológica del tiempo

Todos sabemos que cada especie animal suele dormir unas horas determinadas y que algunas lo hacen durante el día y otras por la noche. Sin embargo, no todos sabemos que el sueño no tiene lugar porque sea de noche (o de día en animales nocturnos) sino que coincide con la noche (o con el día)¹.

Millones de años antes de la invención de los relojes artificiales, los seres vivos, desde los organismos unicelulares hasta los primates, comenzaron a desarrollar mecanismos capaces de medir el paso del tiempo y actividades relacionadas con él; a los mecanismos se les denominó relojes biológicos² y a las actividades ritmos biológicos. Como es la primera vez que menciono los ritmos, déjenme hacer una preci-

1 Klein SB, Thorne BM (2007). *Biological Psychology*. Worth Publishers.

2 Richter CP (1927). Animal behavior and internal drives. *Quarterly Review of Biology* 2, 307-343.

sión; el concepto de ritmos biológicos no tiene nada que ver con el artilugio denominado biorritmos. En realidad, esta palabra ha hecho mucho daño a la Cronobiología, la pujante Ciencia que estudia los ritmos biológicos. Los biorritmos fueron un invento del médico austríaco **Wilhelm Fliess**, amigo y confidente de **Sigmund Freud**, y carecían de cualquier apoyatura científica.

Los ritmos biológicos, es decir las repeticiones regulares en el tiempo de fenómenos biológicos, son una actividad cardinal de los organismos vivos. Esos fenómenos oscilatorios tienen frecuencias y periodos muy diferentes. Hay ritmos que duran unas 24 horas, como el del sueño-vigilia, la temperatura corporal y la liberación de ciertas hormonas; dado que su periodo es de aproximadamente un día se denominan ritmos circadianos, (del latín *circa* alrededor de). Los hay que duran menos de un día como el del latido cardíaco y otros que duran más como el ciclo menstrual de

las hembras de los primates, las migraciones o la hibernación. A los ritmos con periodos menores de un día se les denomina ultradianos y a los que tienen periodos mayores se les llama infradianos. Aunque ya no se estudie latín, los prefijos *infra* y *ultra* son de uso tan común que todos nosotros sabemos que significan «*por debajo de*» y «*más allá de*» respectivamente. La aparente contradicción con lo que acabo de decirles se desvanece si les aclaro que en cronobiología esos prefijos definen la frecuencia y no el periodo; es decir, que los ritmos ultradianos e infradianos se repiten más o menos de una vez por día, respectivamente.

Los ritmos biológicos tienen la propiedad de persistir en ausencia de cambios ambientales externos, lo que demuestra que su ritmicidad es endógena; como veremos más adelante, el ritmo lo genera un marcapasos interno. No obstante, los ritmos pueden sincronizarse con cambios periódicos de otras variables internas o ex-

ternas que se deben, en gran medida, a los fenómenos astronómicos descritos. Así la duración de los ritmos circadianos se relaciona con la rotación de la tierra sobre su eje. Entre los ritmos infradianos, los circalunares lo están con la traslación de la luna alrededor de la tierra y los circanuales con la de la tierra alrededor del sol. Entre los ultradianos, los circamareales lo están con las mareas.

La traslación de la tierra alrededor del sol y la inclinación de su eje hacen que durante parte del año el polo norte bascule ligeramente hacia el sol, y se aleje el resto del año: cuando se inclina hacia el sol el hemisferio norte recibe más horas de luz solar por día y se disfruta del verano, y lo contrario ocurre cuando se aleja; las regiones tropicales, cercanas al ecuador, no experimentan cambios o no son tan marcados. Las especies con ritmos sincronizados pueden predecir los cambios estacionales y sus variaciones climáticas; es decir que pueden hacer ajustes anuales que favorez-

can funciones fisiológicas esenciales como reproducción, alimentación e hibernación.

He indicado, sin explicarlo, que las especies que desarrollaron relojes biológicos tuvieron éxito y eso es así porque éstos permiten:

- La organización temporal, de manera que las actividades y la conducta de los organismos tengan lugar en «el tiempo correcto».
- La anticipación a los cambios ambientales: registrando el tiempo local, los seres vivos se preparan y anticipan a su entorno.
- La generación de barreras temporales: cuando no es posible o conveniente generar barreras espaciales, permite que diversas especies pueden convivir en el mismo ecosistema, pero a distinta hora, lo que mejora su supervivencia.

En el año 2000 realizó un experimento para demostrar las ventajas del marca-

sos circadiano³. Se estudió el comportamiento de dos grupos de ardillas «listadas». A los animales de un grupo se les lesionaron las estructuras que, como veremos mas adelante, actúan de reloj biológico en mamíferos, los núcleos supraquiasmáticos (NSQ); se liberaron junto con otro grupo de animales control. Las ardillas control tuvieron una supervivencia mucho mayor; es decir, que su sistema de predicción les permitió eludir mejor a sus depredadores.

Hoy aceptamos que los ritmos biológicos son omnipresentes; por eso resulta sorprendente que hasta hace relativamente poco no se mencionaran en los libros de Fisiología. Es posible que la rigidez del concepto de homeostasis reactiva (constancia dinámica del medio interno), descrito por **Claude Bernard** (1813-1878) y

3 DeCoursey PJ, Walker JK, Smith SA (2000). A circadian pacemaker in free-living chipmunks: essential for survival? *J. Comp. Physiol.* 186: 1699-180.

propuesto formalmente por **Walter B. Cannon** en 1932⁴, predispusiera a los fisiólogos a ignorar dichos hallazgos. Para evitar el dogma homeostático, sin incurrir en herejía, **Moore-Ede** propuso el término homeostasis predictiva en 1986⁵. El reloj biológico predice que si la luz diurna dura hoy unas 12 horas, mañana durará algo similar, lo que permite que la respuesta anteceda al estímulo; ahí reside su valor homeostático. Por ejemplo, la secreción de cortisol, hormona que organiza al cuerpo para el despertar, no posee un nivel máximo al comienzo de la vigilia, sino unas horas antes.

«El conocimiento de éstos y otros ritmos (biológicos) tiene trascendencia ya que permite comprender, entre otras cosas, por qué

4 Cannon WB (1932). En: The Wisdom of the Body. W. W. Norton, New York.

5 Moore-Ede MC (1986). Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 250: 737-752.

ciertas enfermedades o mejor algunas de sus manifestaciones tienen una preferencia horaria». Esta frase, que he transcrito de un libro de Fisiopatología del año 1998⁶, sólo reproduce algo que ya habían indicado médicos de civilizaciones muy antiguas. Hace tres milenios, los médicos chinos consideraban los conceptos de tiempo y de periodicidad fundamentales y tenían en cuenta los ritmos biológicos para el diagnóstico y el tratamiento; los egipcios y los griegos también. **Hipócrates** aconsejaba “*investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas*” y sugería “*administrar las purgas de arriba hacia abajo en el verano, y de abajo hacia arriba en el invierno*”⁷.

Al igual que ocurría con los fisiólogos, la medicina occidental tradicional sostenía que la enfermedad es, entre otras cosas, el resultado de alteraciones inducidas en un

6 Esteller A y Cordero M (1998). Fundamentos de Fisiopatología. McGraw-Hill.

7 Hippocratic Writings (1983). Ed. Lloyd, G E R. Penguin Books.

sistema ordenado y casi-periódico; la constancia de las variables orgánicas se consideraba un síntoma de salud. El reciente descubrimiento de dinámicas no lineales ha añadido un nuevo grado de complejidad a la interpretación de los fenómenos naturales. Así, el corazón y otros sistemas pueden comportarse de un modo caótico cuando son jóvenes y están sanos; por el contrario, cuando envejecen o enferman, muestran un grado creciente de regularidad. Esto contrasta con el principio homeostático reactivo. En el organismo sano, el intervalo entre latidos sucesivos es caótico, fluctúa pero no responde a ningún patrón periódico; días antes de un problema cardíaco grave, el latido es rítmico; y horas antes de un infarto de miocardio, es prácticamente constante. De un modo similar, el sistema nervioso puede mostrar menor variabilidad y mayor periodicidad en casos de epilepsia, Parkinson y trastornos maníaco-depresivos. Por tanto, y aunque no sea una regla general, hay que empezar a pen-

sar que la constancia y la regularidad de los ritmos no siempre es deseable⁸.

Entender las propiedades de los ritmos circadianos (RC) nos ayudará a comprender el mas paradigmático de todos ellos, el ritmo sueño-vigilia. ¿Dónde y cómo se generan los ritmos circadianos? ¿Cuál es su periodo endógeno? ¿Cómo se sincronizan con los ritmos ambientales? ¿Se puede modificar su fase? ¿Cómo funcionan? Las características fundamentales de los RC son: su carácter endógeno, su capacidad de sincronizarse, y que están termocompensados⁹.

Si los RC estuvieran dirigidos sólo por señales externas, un ser vivo situado en un ambiente aislado debería perderlos. Sin embargo, los mantiene, lo que nos indica que están controlados por uno o varios sistemas internos. En 1729 el geólogo-astrónomo **Jean Jacques d'Ortoús De Mai-**

8 Madrid JA, Rol de Lama A (2006). Cronobiología básica y clínica. Editec@red.

9 Kolb B, Whishaw IQ. An introduction to brain and behavior. Worth Publishers. 2001.

ran¹⁰ aisló una planta heliotrópica (*Mimosa púdica*) de los cambios térmicos y luminosos día-noche (la metió en un armario). Comprobó que los movimientos rítmicos de sus hojas continuaban aunque se acortaban ligeramente. Desde entonces multitud de experimentos han confirmado que las fluctuaciones diarias son endógenas, es decir que la mayoría de los seres vivos tiene una especie de reloj biológico que se ajusta a un día real.

Curt Richter el investigador que acuñó el término reloj biológico también fue el primero que trató de localizarlo en el encéfalo. Hace ahora 80 años observando ratas en jaulas con artilugios mecánicos para hacer ejercicio y con ciclos lumínicos similares a los naturales, concluyó que los animales corrían, comían y bebían cuando es-

10 De Mairan JJ d'Ortois (1768). *Nouvelles Recherches sur la cause générale du chaud en Été & du froid en Hiver*, en tant qu'elle se lie à la chaleur interne & permanente de la Terre. *Mém. De l'Acad. R. des Sci.*, 143-266.

taban en la fase oscura y estaban relativamente inactivos durante la fase lumínica. Asimismo descubrió que ciertos fármacos podían inhibir las conductas rítmicas durante días, pero que, cuando las retomaban, lo volvían hacer exactamente en el momento correcto. Es decir, que el reloj biológico y las conductas que sincroniza pueden desconectarse y que el primero sigue funcionando aunque se alteren las conductas que desencadena. **Richter**, basándose en experimentos de lesión del hipotálamo, propuso mucho más tarde (1967) que el reloj se localiza en esa región del encéfalo¹¹. En 1972 **Stephan y Zucker** realizaron lesiones mucho más restringidas, que afectaban sólo a los NSQ, y obtuvieron el mismo resultado¹².

11 Richter CP (1967). Sleep and activity: their relation to the 24-hour clock. Proc. Assoc. Res. Nervous and Mental Diseases, 45: 8-27.

12 Stephan FK y Zucker J (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci US A 69:1583-1586.

Pero ¿cómo aparecen los RC? Una primera posibilidad es que se aprendan; que las células no los tengan y tras exponerlas a estimulación ambiental adquieran la ritmicidad. Si eso fuera así la los organismos criados en condiciones ambientales constantes desde el momento de la concepción, no deberían tenerlos. Para descartar cualquier influencia materna, el proceso de aislamiento se tiene que mantener durante varias generaciones. En 1990 se mantuvieron hamsters con luz o sin ella hasta que desarrollaron sus ritmos endógenos; a continuación se lesionaron los NSQ y éstos desaparecieron. Les trasplantaron entonces células de los NSQ de embriones de hámster; a los 60 días volvieron a mostrar ritmicidad. Por tanto la información relativa al funcionamiento del reloj circadiano no se aprende, sino que es innata¹³. Cada individuo tiene su propio periodo, que es muy

13 Ralph MR, Foster RG, Davis PC, Menaker M (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247: 975-978.

parecido al de otros animales de la misma especie, ya que recibe un grupo de genes que dirige el desarrollo y el funcionamiento del marcapasos. Si esto es así, sería posible descubrir mutaciones que alteren el funcionamiento del reloj; en 1999 se criaron hamsters que tenían ritmos de 20 horas y se trasplantaron células de sus NSQ a otros con ciclos normales, obteniéndose hamsters con ciclos cortos. Dando un paso más, se mantuvieron cultivos de esas células, viables de manera indefinida, cuyos ritmos, «ritmos inmortales», pasaban inalterados de generación en generación¹⁴.

El origen de oscilaciones en la actividad nerviosa y humoral de los NSQ parece resultar de la actuación de relojes moleculares en cada una de las neuronas individuales y, quizás, en las células gliales. Las pruebas actuales apuntan a la síntesis de

14 Earnest DJ, Llang FQ, Ratcliff M, Cassone VM (1999). Immortal time. Circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines. *Science* 283: 693-695.

una proteína que, cuando alcanza ciertos niveles, se inhibe y cuando cae hasta cierto valor, se activa. A finales del siglo pasado ya se conocían media docena de genes coordinadores de este proceso¹⁵.

En los años sesenta se diseñó un experimento con voluntarios que se alojaron en estancias subterráneas individuales aisladas de cualquier señal exterior, y en las que cada uno podía fijar su ciclo de luz-oscuridad¹⁶. Los sujetos mantuvieron ritmos de sueño-vigilia aparentemente normales. Pero al analizarlos con mas detalle se comprobó que los periodos eran, según los individuos, de 24, 25 o incluso 26 horas; una desviación de este tipo no es llamativa durante unos pocos días, pero a la larga resulta desconcertante. A los RC endógenos

15 Shearman LP, Zylka MJ, Reppert SM, Weaver DR (1999). Expression of basic helix-loop-helix/PAS genes in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 89: 387-397.

16 Aschoff J (1967). Human body clocks and the timing of sleep. *Life Sci. Space Res.* 5: 159-173.

desincronizados de los ambientales se les denomina ritmos «en curso libre»; estos ritmos, según la especie, muestran periodos (τ) algo mayores o algo menores de 24 horas. En el hombre τ oscila entre 24.2 y 24.8 horas. Los sujetos de estos experimentos tenían un ciclo sueño-vigilia de 24 horas antes y después de los ensayos. Es evidente que, en condiciones ambientales normales, algo ajusta el reloj biológico con los ciclos luz-oscuridad. La luz es el estímulo con mayor capacidad de sincronización; es decir, la luz es el sincronizador o «zeitgeber» (término original de Aschoff) más potente. Si el animal está expuesto a ciclos luz-oscuridad naturales, adapta su RC a esa oscilación y hace pequeños ajustes en su marcapasos endógeno para acoplar sus fases. En estas condiciones se dice que el ciclo externo ha entrenado al interno o que éste se ha sincronizado con aquel. Aunque las señales sociales son en nuestra especie «zeitgebers» muy importantes, la luz es un sincro-

nizador fundamental, como lo confirma la falta de sincronización de algunas personas ciegas¹⁷.

Los sincronizadores más eficaces son los que actúan al comienzo o al final del periodo luminoso; el amanecer y el anochecer permiten ajustar los relojes a los cambios de duración lumínica de las estaciones. Imagínense un animal nocturno que comienza su fase activa con la llegada de la oscuridad; este animal debe ir retrasando la fase de su RC conforme pasa del solsticio de invierno al de verano, en un proceso que nos parece lógico y esperable; pero que un único estímulo, dado en el momento apropiado, pueda modificar de manera abrupta y permanente la fase de un ciclo ya no es tan esperable. El mecanismo de acción del proceso opera modificando elementos del oscilador, y no sus ví-

17 Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ (2004). Chronobiology. Biological timekeeping. Sinauer. Sunderland, Massachusetts.

as de entrada o salida. El entrenamiento es más eficaz si el desajuste horario no es demasiado grande; por ejemplo, los cambios horarios para ahorrar energía se asumen con relativa rapidez. Sin embargo, una persona que viaja de San Francisco a Madrid empieza el día cuando su reloj la prepara para dormir, y sufre la desorientación típica del jet lag; un trabajador que cambia el turno de día por el de noche sufre el mismo desajuste.

Para que los RC se mantengan sincronizados es necesario que el reloj se ponga en hora y que mande señales para generar conductas periódicas. Es decir, que además del propio reloj hacen falta: unas vías de entrada (aferencias) que lleven la señal ambiental hasta el marcapasos y vías de salida (eferencias) por las que el oscilador propague su ritmo. El conjunto formado por entradas, marcapasos y salidas se denomina sistema circadiano. Aunque las bases moleculares del reloj circadiano de vertebrados utiliza unos mecanismos bási-

cos comunes, la organización anatómica y funcional del sistema circadiano difiere entre grupos animales.

En los mamíferos los NSQ están muy bien conectados con otras estructuras nerviosas. Así reciben señales directas desde la retina, por el haz retinohipotalámico (RHT), que es la aferencia mas importante, y desde los núcleos del rafe medio; y desde los núcleos del rafe dorsal a la lámina intergeniculada lateral (IGL) del tálamo y de ésta, por el haz genículo-hipotalámico (GHT), a los NSQ. La vía RHT empieza en una de cada tres células ganglionares de la retina; estas células captan los estímulos fóticos por un pigmento, la melanopsina, y envían señales nerviosas a los NSQ. Esta vía constituye un novedoso modelo de fotorrecepción no visual, sino temporal. **Julio Cortazar** ya lo adelantó cuando hace más de 50 años escribió «*El tiempo entra por los ojos. Eso lo sabe cualquiera*».

La información se procesa en los NSQ y difunde al resto del organismo, por medio

de mensajes nerviosos e intermediarios humorales, lo que los convierte en los directores de las conductas circadianas. Sus eferencias mas características tienen como punto final la glándula pineal o epífisis, siguiendo un camino largo y tortuoso: desde los NSQ a los núcleos paraventriculares del hipotálamo (NPV); desde éstos, a la médula torácica (MT) haciendo sinapsis con neuronas preganglionares simpáticas que van al ganglio cervical superior (GCS); en él hacen sinapsis con neuronas posganglionares simpáticas que alcanzan la pineal. Esto es algo así como ir de Salamanca a Zamora pasando por Cáceres y Toledo. La epífisis libera, como producto final, la hormona melatonina y esta liberación aumenta durante la oscuridad. Cuando niveles elevados de melatonina en sangre coinciden con una mayor susceptibilidad a la hormona, generada por el sistema circadiano, el animal puede interpretar que el día se está alargando o acortando, y programar su reproducción, migración o hi-

bernación. Los NSQ también proyectan hacia neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas, y a neuronas que contienen receptores nucleares para estrógeno, modulando de esta manera el ciclo reproductor en las hembras, y la producción de testosterona en los machos. Asimismo, proyectan a neuronas conectadas con el sistema vegetativo y controlan la variación circadiana en la actividad de las glándulas adrenales, páncreas, hígado y otros órganos.

La actividad rítmica de ciertas funciones biológicas, como la temperatura corporal, los niveles hormonales y la ingesta de alimentos se asocia con la del sueño-vigilia, pero no está en fase con ella. Los ritmos con periodos similares, pero con diferentes fases, pueden estar controlados por relojes diferentes.

Los NSQ también mandan proyecciones a neuronas del núcleo hipotalámico anterior (NHA) que está muy relacionado

con el ciclo sueño-vigilia. El ciclo sueño-vigilia tiene un periodo de 24 horas. La luz solar se relaciona con la fase activa del ritmo circadiano en algunos animales y la fase inactiva en otros; así, la mayoría de los hombres adultos duermen por la noche y los animales nocturnos duermen fundamentalmente cuando hay luz. Aun cuando el patrón de sueño y vigilia en el transcurso de un día está, en condiciones normales, bajo la influencia de reguladores circadianos, el sueño no es simplemente el resultado de pausas en los ciclos de actividad circadiana. Los NSQ regulan el horario del sueño, pero no son los responsables del sueño. Las ratas con lesiones de los NSQ duermen tanto con luz como en la oscuridad, mientras que las normales duermen fundamentalmente durante los períodos de luz; sin embargo, ambas duermen el mismo tiempo y ambas tienen, tras un periodo de privación de sueño, un rebote compensatorio similar.

Pero ¿qué es el sueño?.

FENOMENOLOGÍA DEL SUEÑO

¿Por qué empleamos tanto tiempo en dormir? ¿Qué mecanismos producen ese estado? ¿Qué es lo que nos hace soñar? Estos son algunos de los interrogantes centrales con los que se enfrenta la biología del sueño.

Los estados de conducta que llamamos, vigilia y sueño, no son homogéneos sino profundamente heterogéneos. La vigilia incluye diversas fases, que van desde estar activo física y mentalmente a estar en reposo y mentalmente activo o sin una actividad mental concreta; cada una de estas situaciones se asocia a una actividad neuronal y conductual diferente. Con el sueño ocurre otro tanto: podemos estar somnolientos, sesteando, superficialmente dormidos, o profundamente dormidos; soñando o roncando o hablando; con actividad motora agitada, e incluso andando, o con relajación muscular casi total. El paso de un estado a otro es, salvo casos poco comunes, gradual.

Definición conductual y electroencefalográfica del sueño

El sueño es un estado cíclico de conciencia alterada, recurrente y fácilmente reversible. Más adelante analizaré brevemente el término conciencia. Desde el punto de vista conductual es el período de actividad reducida que se caracteriza por cumplir unas pautas de conducta:

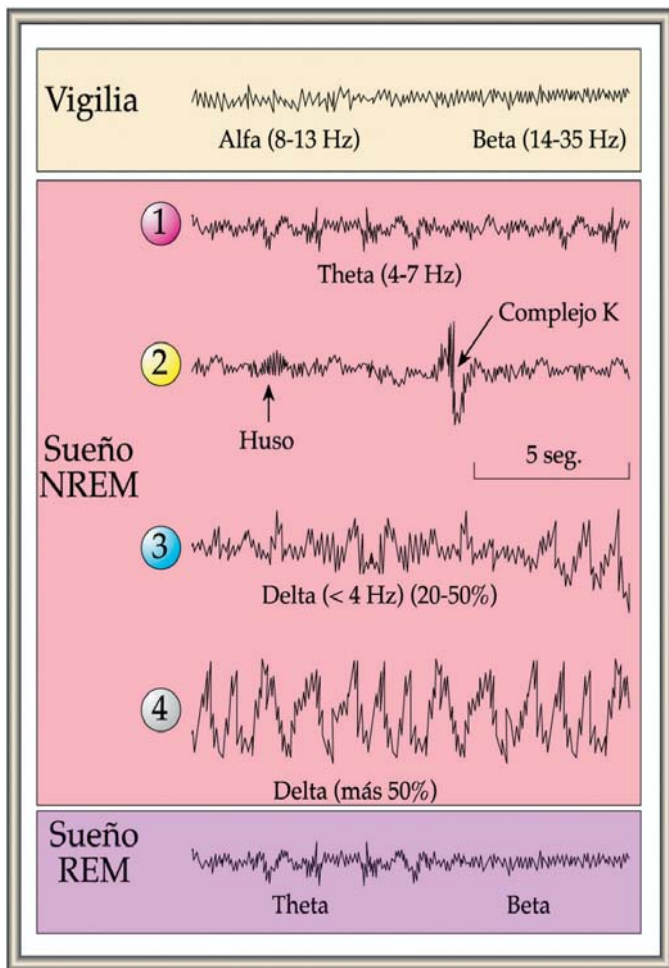
- Alteración de la actividad motora, con quietud o aparición de movimientos mecánicos estereotipados y adopción de posturas características.
- Reducción de la respuesta a estímulos sensoriales y mayor reactividad a estímulos internos.
- Facilidad para pasar al estado de vigilia, con recuperación de la capacidad motora y sensitiva, en lo que se diferencia de otras situaciones como la hibernación o el coma. Además tiene recurrencia circadiana.

Esas pautas, así como la propia definición de sueño, se basan en datos subjetivos y en parámetros conductuales. Los datos del tiempo dedicado al sueño aportados por diferentes personas son distintos y poco fiables. Por lo tanto, lo primero que se debe abordar es ¿cómo podemos medir el sueño, la vigilia y los estados intermedios?

En 1875 **Richard Caton** comunicó que con un galvanómetro podía medir cambios eléctricos en la superficie de la corteza cerebral de conejos y monos¹⁸. En la década de los 20, **Hans Berger** utilizó un galvanómetro, que el denominó electroencefalógrafo, para medir variaciones eléctricas en la superficie del cráneo de pacientes¹⁹. Fue el primero que describió ondas eléctricas típicas de la vigilia y de la epilepsia. Sus resultados y su técnica se confirmaron y me-

18 Caton R (1875). The Electric Currents of the Brain. Brit. med. J. II, 278.

19 Berger H (1929). Über das Elektroenzephalogramm beim Menschen. Archiv für Psychiatrie 87: 527-571.



joraron en la década de los 30²⁰. En la de los cuarenta apareció un trabajo que citaba 450 referencias de uso de EEG²¹; establecía que en la vigilia y el sueño aparecen ondas de diferente amplitud y frecuencia, asociaciones peculiares llamadas husos, y configuraciones extrañas denominadas complejos K (Figura 1).

Durante la vigilia las ondas son de baja amplitud y de alta frecuencia: ondas de actividad rápida, EEG de vigilia o ritmo beta. Si la persona en reposo cierra los ojos, aparecen otras llamadas alfa, que tienen mayor amplitud y menor frecuencia y están más sincronizadas. Cuando una persona se duerme sus ondas aumentan más su amplitud y disminuyen más su frecuencia. Como regla general se acepta que las ondas rápi-

20 Adrian ED, Matthews BHC (1934). The Interpretation of Potencial Waves in the Cortex. *J. Physiol.* 81: 440-471.

21 Lindsley DB (1944). Electroencephalography. In J. McHunt (Ed.). *Personality and the behavior disorders*, pp 1033-1106. New York: Ronald Press.

das y de pequeño voltaje se asocian con la conducta de vigilia y las lentas, de mayor amplitud, con la de sueño. Es importante comprender que el EEG mide cambios eléctricos en superficie, que no son más que el resultado de la actividad promediada de millones de neuronas corticales. La amplitud de las ondas no indica el nivel de actividad, sino que refleja el grado de sincronía o desincronía con ondas de mayor o menor amplitud, respectivamente.

Tipos de sueño y su arquitectura

El sueño no es un estado uniforme y siguiendo criterios electroencefalográficos se pueden describir varias etapas. En 1937 **Loomis** ya distinguía 5 etapas del sueño que denominó con las primeras letras del alfabeto²². Hoy se acepta que el proceso comienza con una etapa de adormecimiento,

22 Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA (1937). Cerebral States during Sleep, as Studied by Human Brain Potentials. *J. exp. Psychol.* 21: 127-144.

sueño ligero o etapa 1, en la que predominan las ondas teta. Una etapa 2 en la que a las ondas teta se le suman husos de sueño y complejos K, cuya aparición marca el paso de estar adormecido a estar dormido. Conforme el sueño se hace más profundo las salvas disminuyen o desaparecen y el encéfalo se mantiene relativamente en calma. Las etapas 3 y 4 se caracterizan por la aparición de ondas delta de baja frecuencia. Dado que estas dos etapas sólo se diferencian por la cantidad relativa de ondas delta (20% en 3 y mas de 50% en 4) hoy se las agrupa como etapa 3-4, sueño sincronizado o de ondas lentas.

Hasta el comienzo de la década de los 50 se creía que, aunque tenía etapas, todo el sueño era del mismo tipo. En el año 53 un becario de investigación, **Eugene Aserinsky** trabajando en el laboratorio del sueño de **Kleitman**, se percató de que cada 90 minutos mas o menos el patrón EEG del sueño cambiaba de ondas lentas a ondas rápidas y de baja amplitud, parecidas

a las de vigilia y a las de la etapa 1²³. Estos hallazgos los confirmó **Dement** que había sustituido a Aserinsky en el laboratorio de Kleitman en Chicago²⁴. Esa etapa del sueño se denominó en principio etapa 1 emergente ya que, según el EEG, parecía que el sujeto iba a despertarse. Aunque lo trataremos más tarde, es importante adelantar que ya entonces se percataron de que, si se despierta a un individuo en esta etapa, relata que está soñando con más frecuencia que si estuviera en otras. Cuando se comprobó que en esta etapa aparecían otras diferencias se empezó a pensar que más que una etapa, era un nuevo tipo de sueño. **Jouvet** ya en 1962 lo denominó sueño paradójico ya que muestra signos de vigilia junto con una gran profundidad y relaja-

23 Aserinsky E, Kleitman N (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118: 273-274.

24 Dement WC, Kleitman N (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 53: 339-346.

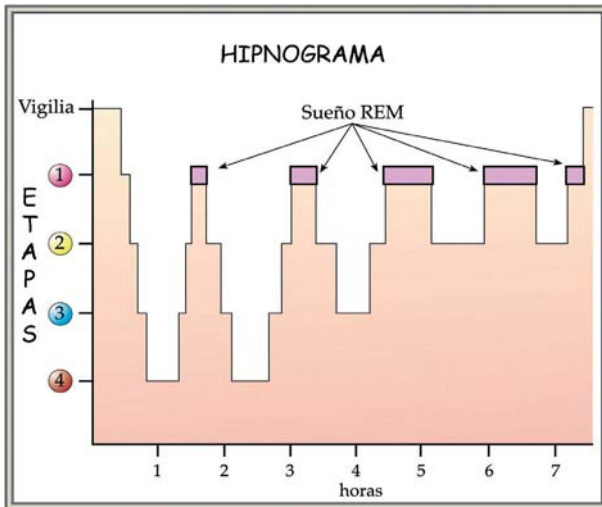
ción²⁵. Por otra parte, como una de sus características son los movimientos rápidos de los ojos, se le llamó sueño con movimientos oculares rápidos o REM (Rapid Eyes Movement). A partir de entonces al resto se le denomina no REM (NREM). En otros animales endotermos durante el sueño NREM las etapas 1 y 2 son muy cortas, por lo que se suele llamar sueño de ondas lentas o SWS (Slow Wave Sleep), y al REM sueño rápido o FWS (Fast Wave Sleep).

Durante el periodo 4 es difícil despertar al que duerme y, cuando se logra, pasa por una etapa de aturdimiento, mas o menos larga e intensa dependiendo de la persona. Si se le despierta durante una fase REM recupera mas rápido la alerta vigil. No obstante, el umbral para que un estímulo sea capaz de despertar no es muy diferente; ahora bien, durante el sueño REM, si

25 Jouvét M (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch Ital Biol 100:123-206.

los estímulos son significativos, como el nombre del durmiente o el llanto de un niño, provocan un despertar inmediato.

La evolución del sueño nocturno se representa en hipnogramas (Figura 2). Si observáramos uno típico, apreciaríamos que el durmiente pasa con rapidez de la etapa 1 a la 2. En pocos minutos se entra en las etapas 3-4 y de éste al sueño REM; todo este proceso dura unos 90 minutos. El ciclo NREM-REM se repite cuatro o cinco veces



por noche. **Kleitman** propuso en 1969 que las alternancias periódicas NREM-REM constituyen un ciclo ultradiano del nivel de vigilancia al que denominó ritmo básico actividad-reposo o ciclo BRAC (Basic Rest-Activity Cycle)^{25b}. Conforme avanza la noche cada vez se está menos tiempo, y menos frecuentemente, en sueño lento, y más en sueño REM; de manera general se puede decir que en la primera parte de la noche predomina el sueño NREM y en la segunda el sueño REM. La progresiva disminución del sueño NREM sugiere que éste cumple un papel restaurador²⁶. La mayoría de los despertares espontáneos ocurren al final de una fase REM.

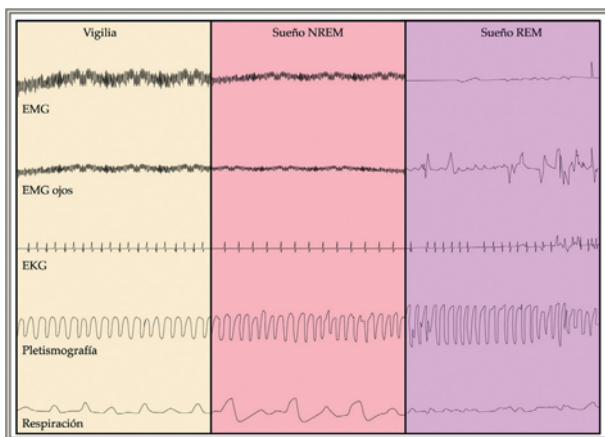
25b Kleitman, N (1969). Basic rest activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: Sleep physiology and pathology, A. Kales (Ed.). Philadelphia: Lippincott.

26 Huber R, Tononi G, Cirelli C (2007). Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis, Sleep 30: 129-139.

Polisomnografía y técnicas no invasivas para el estudio del sueño

La aparición de los polígrafos, los sensores y los traductores electrónicos permitió que a la técnica EEG pronto se le sumaran otras, que en conjunto se conocen como polisomnografía. Se pueden controlar así cambios en distintos parámetros biológicos durante las diferentes etapas del sueño. Se realizan registros electroencefalográficos (EEG) de cambios eléctricos de diferentes regiones del encéfalo; registros electromiográficos en músculos antigravitatorios (EMG), para registrar su tono, y en los músculos extraoculares (EOG), para registrar movimientos de los ojos. Es también habitual registrar la actividad cardiaca (electrocardiograma, ECG); el flujo de sangre por diferentes territorios (pletismografía); el flujo respiratorio nasal y bucal; los movimientos respiratorios del tórax y del abdomen; los ruidos emitidos al respirar; la saturación arterial de oxígeno; la temperatura

corporal; y los cambios en la conductividad eléctrica de la piel. El resultado de estos estudios permite comprobar que las diferencias entre REM y NREM no son sólo electroencefalográficas (Figura 3). Llama la atención que durante el sueño REM, la desincronía cortical y la gran actividad de los centros motores encefálicos, coincide con una inhibición profunda del tono en los músculos, incluso de los antigravitatorios. Estos hallazgos tienen interés para la comprensión de la apnea del sueño, la narcolep-



sia y los trastornos conductuales de ciertas parasomnias asociadas a este tipo de sueño.

En animales de experimentación se pueden utilizar electrodos implantados quirúrgicamente para registrar la actividad neuronal en regiones concretas. En personas se utilizan técnicas no invasivas. La tomografía por emisión de positrones (PET) mide la utilización celular de glucosa marcada como indicador de actividad neuronal; esta técnica tenía y tiene, aunque cada vez en menor grado, dos limitaciones importantes: su resolución espacial, que sólo llega al centímetro, y su resolución temporal, que sólo alcanza la decena de minutos. La última limitación complica, por ejemplo, la distinción entre actividades encefálicas tónicas y fásicas. A pesar de todo ello la PET suministra pistas valiosas de los procesos neuronales durante las etapas del sueño. La tomografía por emisión monofotónica (SPECT), mide flujo sanguíneo regional en el encéfalo (rCBF) utilizando rayos gamma en vez de positro-

nes. La resonancia magnética nuclear funcional (fMRI) mide cambios en la susceptibilidad magnética, como el que genera la proporción relativa de hemoglobina oxidada y reducida; su resolución espacial y temporal es mucho mayor que la de la PET. La detección de imagen por infrarrojos mide cambios de flujo de sangre en regiones corticales.

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO

El sueño NREM es un estado en el que aparecen una serie de respuestas homeostáticas, que van desde el descenso del consumo energético hasta la regulación cardiorrespiratoria. Por el contrario en el REM el equilibrio homeostático se desintegra y se dan respuestas centrales que interfieren con la actividad autorreguladora del organismo.

Durante la fase 3-4 del sueño NREM las neuronas de la corteza y el tálamo reducen su frecuencia de descarga, aunque

lo más llamativo es la sincronización que alcanzan²⁷. Las neuronas del tronco encefálico sí disminuyen notablemente su actividad. Durante el sueño REM la actividad de las neuronas de la mayoría de las regiones encefálicas es similar a la de vigilia, con periodos activos y otros de silencio.

En el sueño NREM hay actividades motoras simples (patadas, sacudidas, vueltas en la cama) o complejas que pueden llegar a la deambulación; estas actividades no parecen propias del sueño que llamamos lento y que además cursa con una caída generalizada del tono muscular. Los niños pueden experimentar episodios de terror nocturno durante esta etapa. Durante el sueño REM se inhibe el tono muscular incluso en los músculos antigravitatorios. La

27 Steriade M (1994). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, Saunders, Philadelphia, pp 105-124.

mera observación del sueño de un caballo ilustra muy bien las diferencias motoras de los dos tipos de sueño. El animal puede dormir en sueño NREM de pie, bloqueando las articulaciones de sus extremidades, o tumbado sobre el abdomen, manteniendo la cabeza ligeramente elevada. Sin embargo en determinados momentos el animal se tumba sobre un lateral con la cabeza contra el suelo; ésta es la postura típica del sueño REM, cuando se ha perdido el tono muscular.

En el hombre, durante el sueño REM, junto con la atonía generalizada se aprecian movimientos oculares conjugados y movimientos de los pies, los dedos y la boca; es probable que las sacudidas distales permitan mantener un cierto flujo de sangre. En gatos **Jouvet** y su grupo observaron que durante esos movimientos, se producían unos registros peculiares (salvas de punta de gran amplitud) desde electrodos situados en la protuberancia, en los núcleos geniculados laterales y en la región oc-

capital de la corteza²⁸. En 1965 **Jouvet** los denominó ondas ponto-genículo-occipitales (PGO)²⁹. En el hombre gracias a las técnicas no invasivas se aprecia un aumento del flujo de sangre en esas mismas regiones, lo que indica que las ondas PGO también se producen en nuestra especie. Estas ondas constituirían el correlato eléctrico de las órdenes motoras que generan los movimientos oculares rápidos.

En el sueño NREM la respiración y el latido cardíaco son regulares y lentos, se reduce el consumo de oxígeno, aumenta la presión parcial del CO₂ y aparece una acidosis leve; la presión arterial y el gasto cardíaco también disminuyen. Las respuestas

28 Jouvet M, Michael F, Courjon J (1939). Sur un stade d'activité Electrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C R Soc Biol. 133:1024-1028.

29 Jouvet M (1965). Paradoxical Sleep A Study of its Nature and Mechanisms; dams: Sleep Mechanisms, Progress in Brain Research, Vol. 18, pp. 20-62, Ed. K. Akert, C. Bally, J. P. Schadé. Amsterdam, Londres, New York: Elsevier.

reflejas a estímulos que desencadenan la reacción del despertar, aunque funcionales, se activan con retraso³⁰; esta menor reactividad es importante en el síndrome de muerte súbita de los recién nacidos. Durante el sueño REM la respiración se hace irregular y en ocasiones superficial, con profundos suspiros y apneas o jadeos momentáneos. La actividad cardiaca también se vuelve irregular, llegándose en ocasiones a la asistolia, durante períodos relativamente largos, mientras que en otras aparece taquicardia. La supresión del tono muscular alcanza a los músculos respiratorios, excepto al diafragma, que mantiene casi inalterados sus movimientos³¹. Se produce un mayor flujo de sangre a los genitales en ambos sexos, con erección o tume-

30 Sieck GC, Trelease RB, Harper RM (1984). Sleep influences on diaphragmatic motor unit discharge. *Exp Neurol* 85: 316-335.

31 Sullivan CE (1980). Breathing in sleep. In: Orem J, Barnes CD (eds) *Physiology in sleep*. Academic, New York.

facción. La vasodilatación genital por liberación de acetilcolina y óxido nítrico tiene un origen diferente a la de vigilia, aunque la vía medular final sea la misma; por ello, el estudio de la erección durante el sueño REM permite discernir entre impotencia psicógena y orgánica.

Durante el sueño NREM cae la temperatura (hasta 1.5°C) y disminuye la eficacia de la termorregulación. Sin embargo, las respuestas, tanto fisiológicas como de comportamiento, se mantienen: el durmiente es capaz de sudar, o de apartar las mantas, si tiene calor; en el caso opuesto, adopta una posición corporal recogida. Durante el sueño REM la temperatura depende más de la ambiental, es decir se tiende a la ectotermia³². Si los cambios de temperatura son excesivos, el animal responde disminuyendo el tiempo de sueño REM. Las caracterís-

32 Parmeggiani P (1980). Temperature regulation during sleep: a study in homeostasis. In: Orem J, Barnes CD (eds) *Physiology in sleep*, Academic, New York.

ticas descritas harían esperar que el metabolismo energético descendiera y hubiera ahorro de energía; pero curiosamente éste es muy pequeño ya que, durante el sueño REM, el metabolismo y la temperatura cerebrales llegan a sobrepasar los de la vigilia en reposo. La elevada temperatura encefálica explica que al despertar desde el REM se instale una vigilia inmediata, en contraste con la inercia del despertar desde NREM.

Las características circulatorias, respiratorias y de la termorregulación indican que durante el sueño NREM predomina el sistema nervioso parasimpático. Durante el REM el tono simpático es mínimo, en contraste con la simpatotonía de vigilia; la pupila está en miosis máxima³³. Hay etapas de actividad simpática, REM fásico, que coinciden con los MOR, las PGO y las irregularidades cardiorrespiratorias.

33 Villablanca J (1966). Behavioral and polygraphic study of «sleep» and «wakefulness» in chronic decerebrate cats, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 21: 562-577.

El nivel de ciertas hormonas en sangre cambia durante el ciclo sueño-vigilia: la hormona de crecimiento (GH) aumenta en el NREM; la prolactina se libera durante el sueño y alcanza un máximo de madrugada; la hormona estimulante del tiroides sube al anochecer y cae durante el sueño; la melatonina se libera mas por la noche, aunque no se sincronice con el sueño³⁴.

Vigilia, sueño y conciencia

Mucha gente sabe que **René Descartes** hizo suya una antigua frase latina cuando dijo «*pienso luego existo*». Pero menos gente sabe que, a partir de un sueño en el que soñaba que interpretaba su ensueño, el filósofo dedujo, allá por 1628, que: «*si estoy dormido y sé que interpreto un sueño, es que estoy consciente*». Su deducción se podría resumir en una frase que dijera algo

34 Mendelson WB (1987). Neuroendocrinology and sleep. In: Human sleep: research and clinical care. Plenum, New York.

así: sueño, luego tengo conciencia. Sin embargo, durante siglos predominó la idea contraria, es decir que hay dos estados independientes e irreconciliables: la vigilia y el sueño, o dicho de otra manera, la conciencia cesa cuando se implanta el sueño y viceversa. Contra esa creencia, los ensueños libraron una dura batalla, como la experiencia de **Descartes** nos recuerda. No obstante hasta mentes poderosas que estudiaron los ensueños, como **Freud** o **Jung**, creían en esa dicotomía.

Sin embargo, el estado vigil comprende al menos dos etapas diferentes, una quiescente y la otra activa. Una persona que trata de dormir o de mantenerse despierta se aprovecha inconscientemente de esa dualidad. Para dormir busca un sitio oscuro, sin ruidos y se tumba lo más quieto posible; así trata de eliminar su estado consciente activo. Si quiere mantenerse despierto, especialmente si está cansado, hace todo lo contrario. La separación entre vigilia activa y no activa se manifiesta clara-

mente durante la parálisis del sueño, cuando el paciente sabe que está despierto, pero no puede moverse.

Por otra parte, sabemos que pueden coexistir la conciencia del sueño con la de la vigilia. Algunas personas que sufren catalepsia son conscientes de estar despiertos mientras que experimentan alucinaciones hipnagógicas con fuertes experiencias visuales y emocionales. Entre los síntomas de la esquizofrenia están las alucinaciones visuales y auditivas que podrían ser ensueños que irrumpen en la vigilia. Siguiendo a **Hobson** podemos decir que en el sueño REM se producen contenidos característicos, muy parecidos a los psicóticos, que durante la vigilia se suprimen. El ensueño es un estado anómalo de la mente humana³⁵. Parece evidente que el tipo de conciencia depende del estado de nuestro encéfalo.

35 Hobson JA (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437: 1254-57.

APROXIMACIONES AL ESTUDIO DE LAS FUNCIONES DEL SUEÑO

Dado que podemos, al menos temporalmente, funcionar sin dormir, se puede creer que el sueño no cumple ninguna función vital. Sin embargo, los efectos de su privación son tan deletéreos para la integridad física y psíquica que constituyen un método clásico para obtener confesiones³⁶. La necesidad de sueño diario es subjetiva; aunque lo habitual es dormir de 7 a 8 horas por noche, hay personas que dicen dormir 10 horas y otras 4 horas. La observación externa del sueño nos indica que los datos anteriores no son muy fiables; mucha gente que se queja de insomnio duerme un tiempo adecuado; en cambio, en otros que dicen dormir bien, se descubre que no duermen lo suficiente. Parece razonable esperar que las horas de sueño en

36 Hinkle LE, Wolff HG (1956). Communist Interrogation and Indoctrination of «Enemies of the States». Arch. Neurol. Psychiat. 76: 115-174.

una especie estrictamente diurna como la nuestra coincidan con las horas de oscuridad; de hecho, la cantidad de sueño en invierno es mayor que en verano. Antes del descubrimiento del alumbrado artificial, y muy especialmente de la luz eléctrica³⁷, el promedio anual normal debería aproximarse a las doce horas.

Para evaluar en qué proceso corporal es necesario el sueño se ha utilizado una técnica muy propia de los fisiólogos: suprimir aquello que queremos conocer, estudiar lo que sucede y deducir la función; en este caso la técnica consiste en evitar que una persona o un animal duerma, total, parcial o selectivamente.

La privación completa del sueño en ratas las lleva a la muerte en 10 a 30 días. Los estudios con humanos voluntarios tienen consecuencias menos dramáticas. Se pueden realizar determinadas tareas aun-

37 Rial RV, Garau C, Aparicio S, Esteban S (2006). En Cronobiología básica y clínica. Editec@red.

que sean complejas, pero su ejecución es más lenta y se cometen más errores. Las técnicas no invasivas indican que tras 24 horas sin dormir la actividad metabólica del encéfalo desciende (6-11%) y que la caída es mayor en las zonas prefrontales y áreas parietales de asociación, que en las áreas sensitivas y motoras primarias; las primeras están relacionadas con la evaluación y la atención; las zonas responsables de la cognición son menos funcionales, lo que explicaría los errores que cometen estas personas.

La privación de sueño genera hipotermia central, caídas en la función inmune y menor liberación de GH. Aumenta la variabilidad del latido cardiaco³⁸. La privación selectiva del sueño se logra siguiendo al sujeto electroencefalográficamente y despertándolo cuando entra en sueño

38 Banks S, Dinger DF (2007). Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3: 519-528.

REM. Este tipo de maniobra tiene dos efectos: el primero es que el sujeto tiende a dormir más en ese estadio, lo que indica la necesidad de ese tipo de sueño, de modo que cada vez hay que despertarlo más a menudo³⁹; el segundo es que, cuando se le deja tranquilo, aumenta el tiempo de la etapa 3-4 del NREM, lo que indica que es éste el sueño que más recupera. Esta falta de efectos adversos importantes es coherente con lo que sucede en personas con lesiones neurológicas que carecen de sueño REM, o con las que utilizan fármacos anti-depresivos que suprimen el sueño REM total o parcialmente.

Ontogenia del sueño

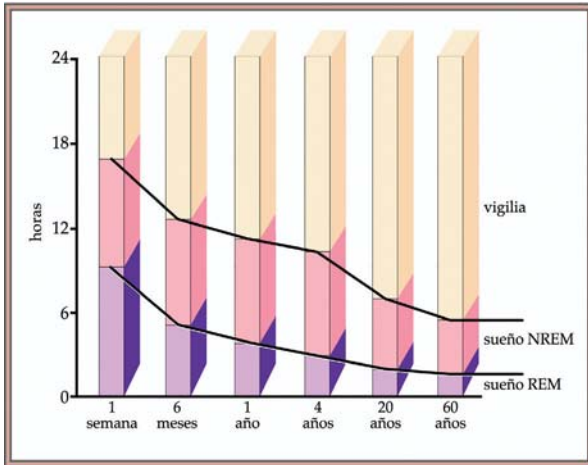
La cantidad de tiempo de vigilia o sueño y la proporción entre tipos de sueño (REM-NREM) se modifica de manera peculiar a

39 Dement WC (1960). The effect of dream deprivation. *Science* 131: 1705-1707.

lo largo de la vida. En los seres humanos el sueño diario declina rápidamente, desde un máximo de 17 a 18 horas al nacer, a 10-12 horas a los 4 años de edad y después de forma más gradual a una duración bastante estable de 7-8 h a los 20 años de edad (Figura 4). A esa edad adquiere sus aspectos más típicos, pero a partir de los 30 años la amplitud general de las ondas del EEG comienza a reducirse y esto es especialmente importante en el anciano. A la vez, el sueño comienza a fragmentarse, con alguna siesta durante el día y sueño ligero y frecuentemente interrumpido por la noche. Durante los dos primeros años de vida el sueño REM ocupa el 50% y este porcentaje disminuye con la edad, de tal manera que a los 40 años ya sólo ocupa el 10%⁴⁰. En conjunto, el sueño del recién nacido es polifásico, para tornarse monofásico en el adulto jo-

40 Roffwarg HP, Mozio JN, Dement WC (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619.

ven, difásico en el adulto maduro y relativamente polifásico en el anciano.



Las variaciones que el sueño y sus tipos sufre a lo largo de la vida permiten realizar conjeturas acerca de las funciones que cumplen. El sueño NREM aumenta ligeramente hasta la edad de 6 años y declina ligeramente hasta la edad adulta. Sin embargo el sueño REM es abundante en la infancia y decae en la madurez. Estas observaciones parecen indicar que a lo largo

de la vida el sueño REM pierde importancia, mientras que el sueño NREM la mantiene. La ontogenia nos revela, en este mismo sentido, que los animales que nacen menos maduros tienen más sueño REM lo que hace pensar en un papel madurativo de este sueño.

Filogenia del sueño

Desde los años 70 se han publicado revisiones en las que se comparan, en diversas especies, las cantidades de cada uno de los dos tipos de sueño con sus variables constitucionales y ecológicas⁴¹. Así, se han obtenido correlaciones de la cantidad y la distribución del sueño NREM y REM con la masa corporal, con el metabolismo energético, el grado de encefalización, etc. En general, un problema que suelen presentar las correlaciones es que sólo infor-

41 Siegel JM (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 437: 1264-1271.

man de que dos sucesos ocurren a la vez. Cualquiera puede ser causa o efecto, o los dos de un tercero que no se ha tenido en cuenta. En cualquier caso, las correlaciones, o la ausencia de ellas, se utilizan para conjeturar acerca de las funciones del sueño⁴².

Ciclos similares al sueño-vigilia de los mamíferos se observan en toda la escala animal. La abeja⁴³ y la mosca del vinagre⁴⁴ tienen ritmos circadianos de actividad-inactividad, fácilmente intercambiables, con cambios en la sensibilidad a estímulos; estas propiedades recuerdan a los criterios que utilizamos para definir al sueño.

42 Lesku JA, Roth TC, Rattenborg NC, Amlaner CJ, Lima SL (2007). Phylogenetics and the correlates of mammalian sleep: A reappraisal. *Sleep Medicine Rev.* 12: 229-244.

43 Sauer S, Herrmann E, Kaiser W (2004). Sleep deprivation in honey bees, *J Sleep Res* 13: 145-152.

44 Joiner WJ, Crocker A, White BH, Sehgal A (2006). Sleep in *Drosophila* is regulated by adult mushroom bodies. *Nature* 441: 757-760.

En peces⁴⁵ y reptiles⁴⁶ también hay estadios que cumplen los criterios definitorios de sueño; además, si se recorta el tiempo de inactividad se observa un rebote compensatorio, como ocurre en mamíferos. En reptiles no se ha demostrado que existan periodos de sueño REM del tipo encontrado en mamíferos, aunque haya picos de actividad durante el sueño. Tradicionalmente en animales ectotermos se han reservado los nombres de reposo-actividad para aquellos estados que, en animales endotermos se denominan sueño-vigilia, respectivamente.

En aves hay periodos de sueño NREM y breves periodos, de un par de segundos, de sueño REM. Sin embargo, la atonía mus-

45 Tobler I, Borbely AA (1985). Effect of rest deprivation on motor activity of fish. *J Comp Physiol* 157:817-822.

46 Flanigan WF, Knight CP, Hartse KM, Rechtschaffen A (1974). Sleep and wakefulness in chelonian reptiles. I. The box turtle, *Terrapene carolina*. *Arch Ital Biol* 112: 227-252.

cular, típica de este sueño en mamíferos, es rara. Se encuentran periodos de sueño NREM en un hemisferio aislado mientras el ojo contralateral está cerrado. Parece ser que esta conducta adaptativa de hemivigilancia tiene valor para la supervivencia⁴⁷.

Todos los mamíferos duermen, pero la duración del sueño total y de cada una de sus etapas varía mucho (Figura 5). En general los mamíferos pequeños duermen más, lo que se ha relacionado con su mayor gasto metabólico. Los delfines nunca duermen con los dos hemisferios cerebrales a la vez. El ojo del lado del hemisferio despierto permanece abierto pero dado que los nervios ópticos de los delfines presentan una decusación completa, aunque sin función aparente. Por tanto la frase «*dormir con un ojo abierto*» tiene sentido en las aves, pero no en los delfines.

47 Rattenborg NC, Lesku JA, Martinez-Gonzalez D, Lima SL (2007). The non-trivial functions of sleep. *Sleep Med Rev* 11: 405-409.



Hay, que se sepa, dos excepciones a la omnipresencia de sueño REM en mamíferos: los delfines y los equidnas (monotremas y los equidnas) que carecen de él. El grupo monotremas sólo tiene tres especies, dos equidnas y el ornitorrinco. Lo curioso es que el ornitorrinco es la especie que más tiempo pasa en sueño REM.

Evolución del sueño

En vertebrados el primer descubrimiento interesante, desde el punto de vista evolutivo, fue la aparente ausencia de REM en el equidna. Dada su antigüedad filogenética se pensó que el sueño REM era moder-

no, posterior a la evolución de los mamíferos. Sin embargo, esta hipótesis no casaba con algunas características arcaicas del REM: como su control desde el encéfalo primitivo o la ectotermia que le acompaña; ni con el hallazgo de abundante sueño REM en el ornitorrinco. Estas discrepancias, junto con la existencia de REM en aves, inducen a pensar que los reptiles ya tenían un sueño parecido al REM que evolucionó por separado al de aves y mamíferos modernos o bien que el sueño original era un estado indiferenciado, mezcla de REM y NREM que se diferenció con la aparición de los mamíferos⁴⁸.

Los ensueños

Es paradójico que un fenómeno tan universal y cotidiano como los ensueños se

48 Nicolau MC, Akaârir M, Gamundí A, González J, Rial RV (2000). Why we Sleep: The evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology* 62: 379-406.

muestre tan impenetrable a la pesquisa científica. A mediados del siglo pasado se pensó que estaban relacionados con un fenómeno fisiológico, el sueño REM. Esa creencia abría puertas a la investigación de por qué se sueña y a la búsqueda de la función de los sueños; pero desde entonces hasta ahora esa relación se ha matizado.

La producción nocturna de los ensueños es una maravilla inexplicada en la vida del hombre; la función de los ensueños y los mecanismos encefálicos subyacentes constituyen materia de intenso debate académico. Históricamente, la adscripción de los sueños a la mente fue un proceso lento; el sueño engendraba ensueños que transportaban más allá de la vida y la muerte, lo que les concedía un profundo significado. En todas las civilizaciones antiguas la idea mas popular durante mucho tiempo fue la del origen divino de las ensoñaciones; Hipnos, el dios griego del sueño era hermano de Tanatos, el dios de la muerte, lo que nos lleva a la morbosa relación sueño-muerte,

de sustento muy antiguo. Tuvo muchos hijos y tres de ellos eran los oneiroi: Phantasos que inducía ensueños con objetos inanimados; Phobetor, que lo hacía con animales; y el verdadero dios de los ensueños, Morpheus, que puebla nuestras noches con imágenes de personas.

Dado el origen divino de los sueños las más importantes decisiones políticas, económicas y sociales de las sociedades ancestrales se fundamentaban en su interpretación, interpretación que, por otra parte, casi siempre incluía un componente profético; así, en el Antiguo Testamento hay al menos 70 referencias a profecías oníricas. Según **Dodds**, los griegos nunca hablaban de «tener un sueño», sino de «ver un sueño»⁴⁹. Esta forma de expresarse nos indica que para ellos el que sueña no es mas que un agente paciente del sueño, con el que se

49 Dodds ER (1951). *The Greeks and the irrational*, University California Press, Berkely.

comunican los verdaderos inductores, los dioses; esta idea se trasmite a los romanos.

Sin embargo, entre los autores griegos y romanos ya aparecen algunos que proponen interpretaciones de tipo naturalista, racional y psicofisiológico. La primera interpretación de este tipo es de **Demócrito** y tuvo gran influencia; su idea, compartida con **Epicuro**, era que el fenómeno del ensueño tiene un origen material (los átomos), pero externo al cuerpo. Para **Aristóteles** el ensueño es el resultado de percepciones residuales internas; estas percepciones mezcladas con factores cognitivos eran, para **Leucipo**, **Cicero** y **Macrobio**, las responsables de los ensueños. Tales interpretaciones nos pueden parecer ingenuas, pero en realidad eran tremendamente intuitivas; de hecho Aristóteles sabía que el umbral sensorial aumenta durante el sueño, lo que mejora la percepción del propio cuerpo; ello le llevó a proponer que los sueños pueden representar enfermedades o alteraciones corporales; más aún, creía que

los ensueños nos proveen de un incentivo para el pensamiento vigil. Los sueños no profetizan acontecimientos sino que son la causa o el estímulo de los mismos⁵⁰. Se ha llegado a afirmar que, desde las teorías oníricas de Aristóteles hasta el descubrimiento del sueño REM, casi no ha habido progresos en la comprensión de los ensueños⁵¹.

A lo largo de los siglos los ensueños mantuvieron todo su atractivo. Los mejores literatos les dedicaron hermosos versos, o enigmáticos textos, y los pensadores trataron de explicar su origen, su naturaleza, su sentido y sus funciones. ¿Por qué son tan esquivos a la investigación? ¿Cuándo y cuánto soñamos? ¿Qué soñamos? ¿Cuánto duran? ¿Cuál es su función? Son algunas de las preguntas que, con desigual fortuna, se ha tratado de responder.

50 Barbera J (2008). Sleep and dreaming in Greek and Roman philosophy. *Sleep Medicine* 9: 906-910.

51 Crews F (1995). *The Memory Wars: Freud's Legacy in Disput*. New York Review of Books.

Los sueños son esquivos a la investigación, ya que el objeto a estudiar sólo puede abordarse por medio del que sueña y sólo cuando el ensueño ha terminado; dependemos de su memoria, su objetividad y su capacidad de verbalización. Eso ha provocado que multitud de observaciones sean irrepetibles, contradictorias y confusas. Un ensueño es un estado alterado de conciencia, en el que las imágenes y fantasías que recordamos se mezclan con la realidad externa. No obstante los ensueños difieren de la experiencia conciente al menos en dos aspectos: el escenario de un sueño puede cambiar de manera instantánea y su contexto temporal también.

La polisomnografía y las técnicas no invasivas permiten someter los ensueños a análisis experimental y aportan respuestas objetivas a algunas preguntas.

¿Cuándo soñamos? A mediados del siglo pasado se estudiaron las fases del sueño REM y del NREM y sus relaciones con

la ensoñación. En aquel momento se creía que los ensueños sólo ocurrían durante el sueño REM; actualmente sabemos que los sueños también ocurren durante el NREM, aunque con menos frecuencia y con una calidad diferente. Los sueños del REM tienen una naturaleza vívida y «contable», tienen una línea argumental y cierta coherencia interna, mientras que los del NREM son como pensamientos, imágenes o conversaciones. Sin embargo, todos los ensueños aumentan su carácter vívido y contable a medida que se acercan a la hora habitual de despertar. Las diferencias entre los sueños REM y NREM son coherentes con los hallazgos de flujo de sangre regional encefálico obtenidos con técnicas no invasivas, como veremos más tarde.

¿Cuánto soñamos? Aunque algunas personas afirman que no sueñan, la experimentación en los laboratorios del sueño nos indica que todas las personas sueñan y varias veces por noche.

¿Cuánto duran los ensueños? Hace unas décadas se creía que los sueños eran casi instantáneos. Hoy sabemos que una acción soñada dura más o menos lo mismo que una realizada en vigilia.

¿Qué soñamos? Se han realizado extensas recopilaciones de sueños entre individuos de ambos sexos, razas, nacionalidades y creencias; en conjunto se han encontrado algunas coincidencias notables. Tanto varones como mujeres sueñan mucho más con agresiones que con actitudes amigables, mucho más con desgracias que con hechos afortunados y mucho más con emociones negativas que con las positivas. Contra la creencia general, los sueños sólo tienen un contenido abiertamente sexual en menos del 10% de las ensoñaciones⁵². Normalmente los sueños suceden en ambientes familiares, y se sueña acerca de las personas conocidas y los objetos o su-

52 Nielsen TA, Stenstrom P (2005). What are the memory sources of dreaming? *Nature* 437: 1286-1289.

cesos de la vida cotidiana del soñante; es decir, lo que constituye su memoria episódica.

¿Cuál es la función de los ensueños?

Se han expuesto una gran variedad de teorías para explicar por qué soñamos. El pensador más significado en este contexto, en la era previa a los laboratorios del sueño, es **Sigmund Freud**; en 1900 publica su tratado sobre los sueños que tuvo una enorme influencia sobre el pensamiento en nuestra sociedad occidental. No obstante sus propuestas han recibido tantas y tan duras críticas que quizás lo mejor sea pensar que conservan un interés histórico, más que científico. En la actualidad, desde el punto de vista de la psicología experimental, dos teorías mantienen amplio consenso, la hipótesis cognitiva y la de activación-síntesis:

La hipótesis cognitiva. Algunos psicólogos sugieren que los sueños tratan y prevén problemas de la vida del soñante; los

sueños incluyen experiencia diarias y se producen justo antes de sucesos importantes. Según esta teoría los sueños ayudan a consolidar ciertas memorias y a eliminar otras. Hay varias anécdotas históricas famosas, por la personalidad del soñante y su trascendencia, que apoyan esta teoría. **Kekulé** soñó con una serpiente que se mordía la cola, lo que le ayudó a diseñar la fórmula del benceno. A **Otto Loewi**, un farmacólogo, la idea que le llevó a preparar un innovador experimento con dos corazones de rana, para demostrar la naturaleza química de la transmisión sináptica, se le ocurrió soñando. Estos ejemplos supongo que les habrán recordado lo que decía **Aristóteles**: *«Los sueños no profetizan acontecimientos sino que son la causa o el estímulo de los mismos»*.

La hipótesis activación-síntesis. **Hobson y McCarley** propusieron hace ya 30 años que los sueños carecen de significado y no son mas que la interpretación de la actividad neurológica que se produce du-

rante el ensueño⁵³. Durante el sueño REM hay activación de las zonas sensoriales e inhibición de la áreas motoras; estos cambios de activación se producen en áreas al azar y nuestro cerebro trata de sintetizarlos y darles algún sentido. Por ejemplo, la pérdida del tono motor se incluye en sueños en los que estamos atados o no podemos movernos. Durante el sueño REM se activa el sistema vestibular que participa en el equilibrio; estando tumbados esta activación puede crear sensaciones de flotar, volar o caer que son tan frecuentes en los ensueños.

Veamos ahora este problema desde el punto de vista de la fisiología.

53 Hobson JA, McCarley RW (1977). The brain as a dream-state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Amer. J. Psychiat*, 134: 1335-48.

FUNCIONES DEL SUEÑO

En el año 2007 se publican dos trabajos en la misma prestigiosa revista. El primero, del grupo que lidera mi colega, copositor y sin embargo amigo, **Ruben Rial**, tiene un título ciertamente provocador: «The trivial function of sleep»⁵⁴. El segundo, en clara contestación al primero, se titula «The non-trivial functions of sleep». **Stevens** resumió en 2008 lo que trascendía de éstas y otras muchas publicaciones con una frase transaccional: «*Aunque se han propuesto muchas teorías para explicar la función del sueño, ninguna está plenamente aceptada y siguen siendo, en gran medida, meras conjeturas*»⁵⁵.

Los dos primeros trabajos utilizan argumentos, parcialmente veraces y parcial-

54 Rial RV, Nicolau MC, Gamundi A, Akaârir M, et al., (2007). The trivial function of sleep. *Sleep Med Rev* 11: 311-325.

55 Stevens MS (2008). Normal sleep, sleep physiology and sleep deprivation. *eMedicine Neurology*.

mente falaces, que son recurrentes en las discusiones biológicas, sobre todo en las evolutivas. Creo que es interesante aclararles lo que he querido decir.

El segundo trabajo argumenta que el sueño debe tener al menos una función esencial ya que, si no fuera así, no se habría mantenido en el tiempo. Termina diciendo *«incluso aunque nos olvidáramos de las pruebas experimentales sobre el papel funcional del sueño, más allá del mero reposo, el peligro inherente que los animales asumen al dormir nos indica que el sueño debe cubrir una función importante»*. Este tipo de argumentación teleológica se utiliza con frecuencia en biología dando por hecho que la naturaleza es sabia; en mi opinión, más bien hace lo que puede. Veamos algunos ejemplos. Si un ingeniero diseñara un sistema para filtrar sustancias con el mínimo gasto jamás diseñaría uno que primero filtra 150 litros al día y luego reabsorbe, gastando energía, 149 litros: eso es exactamente lo que hacen nuestros

riñones. Si un óptico diseñara una cámara fotográfica en la que entre el objetivo y la película colocara una malla, nos preguntaríamos donde obtuvo el título; y eso es lo que sucede en el ojo de los vertebrados en el que la luz antes de llegar a los conos y los bastones, que son los receptores de los fotones, pasa por una serie de capas celulares que lo único que hacen es emborronar la imagen. Pues bien los riñones y los ojos son el resultado de procesos evolutivos y se mantienen porque funcionan (hacen lo que pueden) aunque no de manera perfecta (no sabiamente).

En el primer trabajo los autores también lanzan una premisa discutible. Ellos dicen que *«se debería recordar que una hipótesis no se sostiene por muchos resultados que se encuentren a su favor. Por el contrario, un sólo dato en contra es suficiente para hacerla falsa»*. Esto sería aceptable si se tratara de la misma especie, en las mismas condiciones experimentales y utilizando la misma metodología; pero ese no

es el caso; es decir que lo que vale para un animal puede no valer para otro.

El sueño, al menos el de mamíferos, probablemente cumple muchas funciones, aunque su aparición evolutiva vino a cubrir una primordial. Desde el punto de vista del animal entero las funciones del sueño parecen evidentes: ahorrar energía, restaurar la funcionalidad y, al menos en el hombre, mejorar el estado de ánimo y evitar tensiones emocionales. Sin embargo, es extremadamente difícil determinar qué depósito energético se carga durante el sueño, dónde se localiza, cuándo se rellena y cómo sucede. Esta ausencia de respuestas detectables ha llevado a proponer que la función primordial es optimizar conexiones neuronales⁵⁶. Además, dado que el sueño tiene varias etapas, se han propuesto funciones diferentes para cada una de ellas. Muchas de estas teorías se han apo-

56 Krueger JM, Obal F (2003). Sleep function. *Front. Biosci.* 8, 511-519.

yado en resultados obtenidos en ensayos con privación del sueño, así como en datos ontogenéticos y filogenéticos, que ya he comentado. Otras, en el estudio de los sueños que comentaremos más adelante; para todas ellas hay pruebas positivas, pero también hay datos negativos.

Función reparadora del sueño

La idea de que el sueño tiene una función reconstituyente o de reparación ha tenido mucho apoyo entre los poetas, los filósofos y el público en general. Recuerden las palabras que **Shakespeare**, un gran insomne, pone en boca de Macbeth: «¡El sueño, muerte de la vida de cada día, baño reparador del duro trabajo, bálsamo de las almas heridas, segundo servicio en la mesa de la gran Naturaleza, principal alimento del festín de la vida!» (*Sleep that knits up the ravell'd sleeve of care, The death of each day's life, sore labour's bath, Balm of hurt*

minds, great nature's second course, Chief nourisher in life's feast!).

Es además una función del sueño que todos podemos suscribir, sobre todo al final del día cuando estamos cansados y por la mañana cuando nos sentimos frescos; si no dormimos lo suficiente, a menudo nos volvemos irritables. No obstante, restaurar no debería necesitar de un estado tan complejo, ni con características tan extravagantes como las del sueño y, menos aún, de un estado en el cual el cerebro no sólo no descansa, sino que mantiene un nivel de actividad a veces más elevado que el de la vigilia. Como hemos visto, entre especies de mamíferos la cantidad de sueño es muy variable, lo que podría indicar que, o bien la necesidad de dormir también lo es, o bien la cantidad de sueño no guarda relación con la función subyacente. Esta última posibilidad diferenciaría al sueño de otras funciones homeostáticas.

Las teorías restauradoras tienen variantes, según consideren que las necesidades de restauración corresponden al cerebro o al organismo completo. Se ha citado, por ejemplo, como argumento la mayor liberación de hormonas de crecimiento en las fases más profundas del sueño NREM y una mayor síntesis de proteínas en el encéfalo durante el sueño REM. Esto parece sugerir que necesitamos el sueño NREM para crecer normalmente y el REM para el desarrollo neurológico. Durante el sueño REM hay áreas del encéfalo, como el locus coeruleus, con neuronas aminérgicas que están inactivas, lo que les permitiría rellenar sus vesículas con neurotransmisores. El sueño NREM parece especialmente importante para la función restauradora, como vimos en los estudios de privación.

J. Allan Hobson (1995) propone que el sueño permite reemplazar los neurotransmisores gastados durante la vigilia, principalmente noradrenalina y serotonina, y los periodos de sueño NREM hace posible que

las neuronas responsables del sueño REM rellenen sus depósitos de neurotransmisor, en este caso acetilcolina⁵⁷. Esta hipótesis tiene amplio y reciente respaldo experimental. Así en 2001 se publicó que los fármacos que estimulan⁵⁸ o inhiben⁵⁹ a las neuronas colinérgicas inducen o inhiben el REM respectivamente.

Función de protección y de ahorro de energía

La teoría de la protección plantea que nuestros ciclos sueño-vigilia (y el deseo de dormir por la noche, o en condiciones que se le asemejen) son el resultado de un proceso evolutivo de adaptación homeostáti-

57 Hobson JA (1995). Sleep. Scientific American Press.

58 Kubin L (2001). Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions. Arch. Ital. Biol. 139: 37-51.

59 Mavanji V, Datta S (2002). Sleep-wake effects of yohimbine and atropine in rats with a clomipramine-based model of depression, Neuroreport 16: 1603-1606.

ca. Este proceso se desarrolla desde los hábitos de reposar por la noche de nuestros ancestros más remotos, cuando ciertas especies predatoras gozaban de la ventaja de la visión nocturna y el sigilo. Con el paso del tiempo, la conducta de dormir cuando es de noche y trabajar con la luz del día se amplificó por la selección natural y se implantó en la neuroquímica encéfalica.

Webb (1992), además de aceptar que el sueño evoluciona para forzar a los animales a buscar protección, cuando es mayor el peligro de sufrir ataques, añade que también permite conservar energía, evitando actividades de búsqueda de alimento cuando es más difícil obtenerlos⁶⁰. Si esta teoría fuera cierta, la cantidad de sueño debería ser inversa al riesgo de sufrir ataques y a la cantidad de tiempo que se necesita para obtener el alimento. En general, los datos filogenéticos apoyan esta

60 Webb WB (1992). Sleep, the gentle tyrant. Anker Pub. Co.

teoría: animales con muchos predadores como las ovejas o las vacas duermen poco y los que tienen pocos como los armadillos o los gatos, duermen mucho. Además los animales que emplean mucho tiempo en comer para aportar la energía que necesitan, como los caballos o las vacas, duermen poco; por el contrario los que hacen una comida al día como máximo, como los felinos duermen mucho. Sin embargo, la conducta de algunas especies resulta extraña; la zarigüeya, que duerme mucho y corre poco peligro, parece utilizar sólo la parte de la teoría que apunta a la conservación de la energía. Es verdad que durante el sueño NREM baja la temperatura corporal y disminuye la actividad encefálica, pero durante el sueño REM la actividad del encéfalo iguala, y en algunas zonas supera, a la de vigilia. La teoría de ahorro de energía es poco consistente, ya que dormidos ahorramos sólo un poco más de energía que estando despiertos y quietos.

Lo que acabo de exponer suscita otro problema. Una buena teoría del sueño debería explicar no sólo este proceso, sino también sus fases (REM y NREM). El ciclo ultradiano denominado BRAC, según Kleitman, es fundamental y no puede desconectarse y la hipótesis de la preservación lo asume. Durante una noche deberían existir periodos de actividad, quizás para buscar alimento, que serían negativos para la conservación energética; estos periodos se anulan por la pérdida de tono muscular que ocurre durante el sueño REM.

La visión evolutiva no explica el sueño en las especies sometidas a un alto riesgo durante ese periodo ¿por qué duermen, aunque sea poco, las ovejas?

Funciones cognitivas del sueño y los ensueños

La idea de que el sueño podría contribuir al aprendizaje y la consolidación de la memoria es muy antigua. En el siglo I DC

el retórico romano **Quintiliano** al comentar los beneficios del sueño decía: *«lo que no podemos recordar de inmediato, se recuerda fácilmente al día siguiente; ese tiempo que se piensa que causa el olvido, se descubre que refuerza la memoria»*. Estas ideas son muy actuales, pero tuvieron que esperar siglos para que la comunidad científica las retomara.

En 1801 el psicólogo **David Hartley** propuso que soñar mejoraba la memoria asociativa. En 1924 **Jenkins** y **Dallenbach** realizaron el primer estudio sistemático para encontrar relaciones entre sueño y memoria. La conclusión fue que se recuerda mejor lo aprendido tras una noche de sueño, que tras un tiempo equivalente de vigilia⁶¹. Sin embargo, indicaron que esa mejoría se debía a la falta de interferencia con estímulos sensoriales durante el sue-

61 Jenkins JG, Dallenbach KM (1924). Obliviscence during sleep and waking. Am. J. Psychol. 35: 605-612.

ño, y no consideraron que se pudiera deber al proceso del sueño en si mismo. Si recordamos que **Aldous Huxley** escribió su célebre novela *Brave New World* (Un mundo feliz) en 1931 y la publicó en 1932, podríamos conjeturar si Huxley se inspiró en los trabajos citados; esto no sería extraño si tenemos en cuenta la estrecha relación personal y familiar de Huxley con el mundo académico. En cualquier caso, la escuela de fisiología soviética defendió durante muchos años la posibilidad de aprender mientras se duerme. Quizá por el fracaso de los métodos para aprender durante el sueño la idea original de Quintiliano cayó en el olvido hasta los pasados 60.

Desde el descubrimiento del sueño REM, el interés por encontrar la relación sueño-aprendizaje volvió a crecer, y hacia finales de los 80 se aceptaba de manera generalizada la hipótesis de que el sueño REM participa en los procesos de aprendizaje y memorización. Esta hipótesis no nos deja en buen lugar, ya que el hombre

tiene una cantidad de sueño REM que es sólo 1/3 de la que tiene la zarigüeya. Nos consuela pensar que los delfines, con una gran capacidad cognitiva, no pasan tiempo en sueño REM, y los ornitorrincos, algo menos espabilados, pasan mucho tiempo en ese estado.

Éstas y otras incoherencias de la hipótesis planteaban dudas acerca de su validez. ¿Qué tipo de memoria se consolida, la procedimental (implícita) o la declarativa (explícita)? Si es la memoria declarativa, ¿la mejoría se da en su componente episódico o en el semántico? ¿Qué zonas del encéfalo participan en estos procesos? ¿Qué mecanismos favorecen la consolidación de la memoria? ¿La consolidación se da durante el sueño en general o durante una de sus etapas? ¿Es la etapa de sueño REM o es la NREM? ¿Participan los ensueños en el proceso?

En 1994 se publica un trabajo fundamental en el que **Karni** y sus colaborado-

res determinan que el sueño mejora el aprendizaje y la memorización⁶². También ese año aparece otro trabajo en el que se investiga si las ratas sueñan con sus experiencias diarias⁶³. Para ello se colocaron electrodos en mas de 100 células del hipocampo, denominadas «neuronas de lugar», y se registraron sus secuencias de actividad mientras las ratas recorrían un pasillo circular en búsqueda de comida; se observó que las secuencias eran muy similares durante una sesión de entrenamiento y durante el periodo de sueño que seguía al mismo. Según los autores «*las ratas parecían estar soñando con la actividad de búsqueda vivida durante el día anterior*». Propusieron que las ensoñaciones durante el

62 Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265: 679-682.

63 Wilson MA, McNaughton BL (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265:676-679.

sueño NREM ayudaban a almacenar la memoria, lo que redundaba en actividades de búsqueda más eficientes en días consecutivos. En el año 2000 se propuso que también el sueño REM era importante para el proceso de consolidación de la memoria reciente y la facilidad para recordar, así como la eliminación de otras huellas mnésicas anteriores⁶⁴. Sin embargo, se han encontrado situaciones naturales, normales o patológicas, que parecen contradecir esta teoría. Por ejemplo las personas que toman tranquilizantes menores pierden la etapa 4 del sueño NREM, y los que toman fármacos antidepresivos pierden el sueño REM, y, sin embargo, ambos grupos mantienen su capacidad de memorización. Hay datos documentados de personas con lesiones encefálicas que inducían la pérdi-

64 Poe GR, Nitz DA, McNaughton BL, Barnes CA (2000). Experience dependent phase reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 855: 176-180.

da del sueño REM, que mantuvieron su capacidad de aprendizaje⁶⁵. De estos resultados se dedujo que el sueño REM prepara para salir o recobrase del sueño NREM. No obstante, a finales del siglo pasado ya se aceptaba que el sueño tiene un papel importante en la maduración y plasticidad del encéfalo, y en el aprendizaje y la memorización. Los esfuerzos posteriores se han dedicado a estudiar el papel del tipo de sueño y qué mecanismos subyacen a la maduración y plasticidad del encéfalo⁶⁶.

En 2002 **Lee y Wilson** retomaron los experimentos en ratas con electrodos en el hipocampo⁶⁷. Así, encontraron que ciertos circuitos hipocámpicos se activaban en una secuencia determinada durante un

65 Vertes RP, Eastman KE (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioral and Brain Sciences* 23 (6): 867-876.

66 Walker MP, Stickgold R (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu. Rev. Psychol.* 57:139-66.

67 Lee AK, Wilson MA (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36:1183-1194.

proceso de aprendizaje espacial. Esta secuencia de activación se repetía durante el sueño NREM. También describieron que tras periodos de aprendizaje intenso, aumenta el tiempo que dormían en REM; y que, una vez que los animales han consolidado lo aprendido, el tiempo que duermen en REM se normaliza. Durante el sueño REM ocurren cambios en la facilitación sináptica de neuronas del hipocampo que permiten reconstruir circuitos neuronales específicos (synaptic scaling) y la eliminación de otros (synaptic downscaling)⁶⁸. La formación de nuevas sinapsis es un proceso homeostático lento que depende de activaciones tónicas⁶⁹.

Pero lo que acabo de describir para la rata ¿es aplicable al hombre? Para determinar si las personas sueñan con sus expe-

68 Krueger J, Rector DM, Roy S, Dongen HPA, Belenky G, Panksepp J (2008). Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nature* 9: 910-919.

69 Tononi G, Cirelli C (2005). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Rev.* 10: 49-62.

riencias se entrenaron sujetos para realizar tareas y se comprobó, utilizando técnicas no invasivas, qué poblaciones neuronales reciben más o menos sangre⁷⁰. Durante el sueño NREM las demandas metabólicas del encéfalo decrecen (un 20%), especialmente en zonas prefrontales y áreas parietales de asociación. Durante el sueño REM aumenta el flujo en tálamo, corteza visual primaria, corteza motora y regiones límbicas, especialmente en las hipocámpicas. Por el contrario, el flujo disminuye en regiones prefrontales y áreas de asociación parietales. Que aumente el flujo en zonas límbicas y de la corteza visual durante el sueño REM, y decaiga en la parte límbica y en la región prefrontal con la que está asociada, podría ser una explicación morfofisiológica a la naturaleza vívida de los sueños REM, y a que los aceptemos sin vacilar, a pesar de su distorsión

70 Maquet P (2001). The role of sleep in learning and memory *Science* 294: 1048-1052.

temporal y espacial, su desarrollo ilógico y la rapidez con que se olvidan al despertar. Esta interpretación del papel de los ensueños es completamente diferente de las interpretaciones psicoanalíticas de los sueños, e incluso de la propuesta por la teoría de activación-síntesis.

No obstante, aunque los ensueños y el sueño REM están fuertemente asociados sabemos que los ensueños pueden ocurrir tanto durante el REM como durante el NREM, dos estados controlados desde regiones cerebrales muy diferentes (y mutuamente excluyentes) como veremos más tarde.

En los últimos años, la función cognitiva ha recibido apoyos desde la biología molecular y la genética⁷¹. Los estudios que utilizan micromatrices multigénicas (high-density microarrays) demuestran que la

71 Pace-Schott EF, Hobson JA (2002). The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature* 3: 591-605.

expresión encefálica de más del 10% de los genes sufre fluctuaciones circadianas, y que la mitad de ellos dependen del estado sueño-vigilia⁷². Varios de los genes activados durante el sueño parece que contribuyen a la mielinización, a la plasticidad encefálica y a la consolidación de la memoria. El gen *zif-268*, que participa en la plasticidad sináptica, se induce durante el sueño REM que sigue a periodos de actividad sensorial alta. La activación prolongada del hipocampo también induce la expresión de ese gen en los periodos REM posteriores, primero en la amígdala, corteza auditiva y entorrinal y, en periodos REM más tardíos, en las cortezas somatosensoriales y motoras⁷³.

72 Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 41: 35-43.

73 Ribeiro S, Mello CV, Velho T, Gardner TJ, Jarvis ED, Pavlides C (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal *zif-268* expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *J. Neurosci.* 22, 10914-23.

Función local del sueño

El sueño es un fenómeno que se instaura en el encéfalo a partir de la activación de determinados grupos neuronales. Sin embargo, este paradigma no explica otros fenómenos bien conocidos, como la restauración y mejora funcional que genera; la recuperación del sueño y su arquitectura tras lesiones encefálicas; y el insomnio, la fatiga y la falta de calidad del sueño que acompañan a determinadas enfermedades autoinmunes. En la actualidad una nueva hipótesis, que propone que el sueño es un fenómeno local una necesidad de partes reducidas del encéfalo⁷⁴, se está estudiando con interés; el sueño unilateral de aves o delfines apoya esta teoría. Así, habría que distinguir, por una parte, entre el sueño y la vigilia del organismo entero y por otra, el

74 Rial RV, Akaârir M, Nicolau MC, Gamundi A, Esteban S (2006). En Cronobiología básica y clínica. Editec@red.

sueño y la actividad de regiones concretas del encéfalo. Durante el sueño del organismo, unos núcleos parecen dormir mientras otros permanecen despiertos; recíprocamente, cuando el organismo despierta, las partes del encéfalo también invierten su estado. La idea es realmente interesante, pero, en realidad, el problema no se resuelve, sino que cambia de nivel.

Ninguna de las teorías expuestas explica todas las caras del fenómeno del sueño. Es probable que ninguna pueda nunca abarcar la panoplia de conocimientos, biológicos, fisiológicos, y fisiopatológicos que tenemos acerca del sueño. Además es probable que todavía se descubran nuevas funciones del sueño.

MECANISMOS DE CONTROL DEL SUEÑO

En 1916 un neurólogo vienés, **Constantin von Economo**, comenzó a tratar pacientes de un nuevo tipo de encefalitis letárgica, que apareció en Europa y Norte

América durante la década de los 20. Ecónomo fue capaz de identificar las áreas del encéfalo que estaban afectadas por el desconocido virus y que provocaban alteraciones específicas en el ritmo sueño vigilia; así describió que las lesiones de una zona generaban un hipersomnio muy intenso, mientras las de otra región generaban sorprendentemente insomnio⁷⁵. Como veremos, los descubrimientos posteriores confirmaron valor a estos trabajos pioneros.

Una de las primeras hipótesis para explicar el ciclo sueño-vigilia, la hipótesis pasiva del sueño, indicaba que el sueño se producía por la falta de llegada de estímulos sensoriales al telencéfalo. Esta explicación se basaba en unos experimentos realizados por **Bremer** en gatos, a los que practicó una sección entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores. A esta preparación

75 von Economo C (1931). *Encephalitis lethargica its sequelae and treatment*. Translated by Newman KO. Oxford University Press.

la denominó «cerebro aislado», ya que al cerebro no llegaba información sensorial proveniente de la médula o del tronco encefálico; el animal dormía constantemente (al menos durante el corto tiempo de seguimiento experimental), tras recuperarse de la anestesia. De estos experimentos Bremer concluyó que el sueño se producía por la carencia cortical de estímulos sensoriales y que la vigilia se producía cuando se reinstauraban⁷⁶. Más tarde realizó una sección en la unión bulbo-médula obteniendo un gato «encéfalo aislado», a la corteza de este animal no llegaba información desde la médula, pero si desde el tronco encefálico; el animal mantenía un ritmo sueño-vigilia aparentemente normal, lo que Bremer consideró como otra prueba a favor de su teoría pasiva, ya que este animal podía recibir más información sensorial⁷⁷.

76 Bremer F (1935). Cerveau «isolé» et physiologie du sommeil. C. R. Soc. Biol. 118: 1235-1241.

77 Bremer F (1936). Nouvelles recherches sur le mecanisme du sommeil. C.R. Soc. Biol. 118: 460-464.

En 1949 **Moruzzi y Magoun** realizaron otra sección a mitad de la protuberancia, posterior al corte del «cerebro aislado» de Bremer; lo que obtuvieron fue un animal insomne⁷⁸, lo que se explicaba si, por debajo de la sección, se encontrara el centro responsable del sueño. Describieron una estructura neuronal reticular que empezaba en el bulbo y ascendía por el mesencéfalo; es decir entre las dos secciones de Bremer. Cuando estimulaban núcleos de esa zona, obtenían ondas β de vigilia en la corteza del animal y conducta de alerta, exactamente el mismo despertar que se lograba con estímulos externos; tras estos resultados a esa estructura se la conoció como sistema reticular activador (RAS). Además describieron que si se lesionaba esa zona el animal tenía un EEG sincronizado típico del sueño. Pero lo más importante fue que si la lesión no

78 Moruzzi G, Magoun HW (1949). Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1: 445-473.

afectaba al RAS, pero sí a las vías sensoriales ascendentes, el ritmo sueño-vigilia se mantenía; es decir acababan de demostrar que la teoría pasiva del sueño era incorrecta.

Sin embargo, sabemos por experiencia que hay estímulos que nos hacen despertar, lo que parecía enfrentarse con los resultados descritos. **Moruzzi** y **Magoun** propusieron, para conciliar ambos resultados, que las vías sensoriales del tronco envían colaterales al RAS. Los estímulos sensoriales que lo activan, a su vez, se convierten en éste en impulsos nerviosos que generan la desincronía cortical; esta propuesta se ha visto hoy confirmada.

Villablanca observó que los gatos des-cerebrados (animales a los que se les habían retirado todas las estructuras nerviosas por encima del mesencéfalo) mostraban periódicamente todos los signos tronco-encefálicos del sueño REM. En otro trabajo se observó que la sección del tronco en-

cefálico por la unión pontobulbar dejaba intactos varios de los signos telencefálicos del REM. En conjunto demuestran que cuando la protuberancia está unida al bulbo, los signos del sueño REM se manifiestan en la parte caudal del encéfalo, mientras que si la protuberancia se mantiene unida al cerebro los signos del sueño REM aparecen en éste⁷⁹.

En 1972, **Jouvet** observó que los gatos con lesión de los núcleos subcoeruleares mostraban una conducta muy peculiar cuando entraban en sueño REM. En vez de perder el tono muscular, como era lo esperado, se mantuvieron en pie, miraban alrededor y realizaban movimientos típicos de caza de un ratón que corriera por allí. No sabemos si soñaban con cazar un ratón o con escapar de un peligro; lo que si parece evidente es que estaban actuando

79 Siegel JM, Nienhuis R, Tomaszewski KS (1984). REM sleep signs rostral to chronic, transections at the pontomedullary junction. *Neurosci Lett* 45: 241-246.

sus ensueños⁸⁰. En la protuberancia, las neuronas de los núcleos reticulares inhibidores provocan, al activarse, una inhibición descendente sobre las neuronas motoras, que explica la atonía muscular generalizada durante el sueño REM.

En los últimos años han cambiado los conceptos propuestos para explicar el control neurológico del ritmo sueño-vigilia y sus diversas modalidades. La idea clásica, de un centro regulador para el sueño y otro para la vigilia, ha sido sustituida por otra, que postula una serie de estructuras relacionadas con la alternancia sueño NREM-vigilia, y otras encargadas de controlar el sueño REM.

Por otra parte, y completando la información acerca del papel de los estímulos sensoriales en el ritmo vigilia-sueño, hay

80 Jouvét M (1972). The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol. Biochem. Exp. Pharmacol.* 64: 166-307.

que añadir los conocimientos actuales de cronobiología. Así, **Amir** y **Stewart** (1996) demostraron que estímulos neurológicos inicialmente neutros pueden convertirse en «zeitgebers»; eso implicaría ciclos sueño-vigilia más estables y regulares⁸¹. En otras palabras, las actividades que preceden al sueño y las que realizamos inmediatamente después de despertar se pueden convertir en sincronizadores asociados. La oscuridad en el periodo anterior al sueño o la luz al despertar son una manera de sincronizar mejor el ritmo sueño-vigilia.

Control neurológico del ciclo circadiano vigilia-sueño

El hipotálamo es el controlador principal del ciclo vigilia-sueño. La activación de las neuronas gabaérgicas de los núcleos hipotalámicos anteriores (NHA) induce sueño

81 Amir S, Stewart J (1996). Resetting of the circadian clock by a conditioned stimulus. *Nature* 379: 542-545.

NREM, al inhibir las regiones activadoras del despertar. Su destrucción induce, como describió **von Economo**, vigilia permanente. Sobre estos núcleos ejercen una función moduladora los núcleos supraquiasmáticos responsables de los ritmos circadianos.

Las neuronas de los NHA liberarían gammaaminobutírico (GABA) y galanina (neurotransmisores inhibidores) sobre las neuronas responsables indirectas del despertar de los núcleos hipotalámicos laterales (NHL). También inhiben a otros centros aminérgicos del tronco encefálico, responsables de la activación cortical, como las neuronas histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares (NTM); neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (LC) y neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal (RD). Sobre estos núcleos ejercen una acción activadora las neuronas hipocretinérgicas de los NHL. Entre la zona inhibidora promotora del NREM (NHA) y las dos activadoras promotoras de la vigilia (los núcleos aminérgicos y los NHL) se establece un sistema de comu-

tación (flip-flop) que controla el ritmo vigilia-sueño NREM⁸². Las neuronas de los NHL liberan Hpt, que estabiliza el sistema flip-flop y evita irrupciones no deseadas del sueño durante la vigilia; si estas neuronas se pierden o se lesionan se produce narcolepsia, como veremos más adelante. El sistema hipocretinérgico actúa como un sensor del despertar, debido a su sensibilidad a factores metabólicos circulantes (leptina, grelina y glucosa), y, además tiene capacidad de emitir señales ectoras para el despertar⁸³. Además de las vías aminérgicas activadoras del sistema flip-flop hay otras dopaminérgicas que activan la corteza y se originan en la sustancia gris periacueductal (SGPA). Conocida la anatomía y las funciones de estos sistemas neuronales activadores, se comprende que **von Economo** descubriera que

82 Scammell TE (2003). The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Ann. Neurol.* 53: 154-166.

83 Sutcliffe JG, Lecea L (2002). The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nature* 3: 339-49.

cluso después de su aislamiento total. Sobre las neuronas de los NRTS ejercen un efecto inhibitor las colinérgicas de los núcleos laterodorsales del tegmento mesencefálico (NTLD) y de los núcleos reticulares de los pedúnculos pontinos (NRPP).

En conjunto este complejo sistema sería el responsable de regular el ciclo vigilia-sueño NREM, garantizando su cantidad y su calidad (Figura 6).

Control neurológico del oscilador ultradiano REM-NREM

Una vez iniciado el sueño NREM se activa el oscilador ultradiano REM-NREM controlado por interacciones recíprocas aminérgicas (NA, serotonina) REM-OFF y colinérgicas REM-ON.

El sueño REM, es decir la desincronía cortical, lo generan las neuronas colinérgicas de los núcleos reticulares del mesencéfalo y la protuberancia oral (NRPO) que son del tipo Vigilia-REM-ON, es decir, es-

tán activas durante ambas etapas. Su estimulación (o la administración local de ACh) desencadena vía tálamo (NRTD) una súbita desincronía cortical tipo REM y actividad PGO relacionada con los MOR, ambos efectos mediados por ACh.

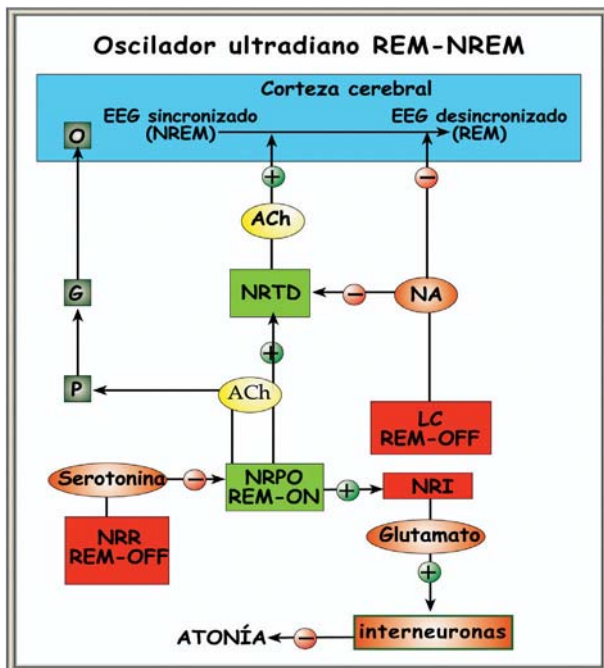
En la protuberancia y el bulbo (neuronas de los núcleos reticulares del rafe, NRR) existen unas neuronas tipo REM-OFF, es decir que, si están activas, inhiben el sueño REM, liberando serotonina (e histamina) en las neurona colinérgicas que inician y mantienen el sueño REM; al inhibirse favorecen el sueño REM y la actividad PGO. Las neuronas de los núcleos reticulares inhibidores (NRI), por sus vías glutaminérgicas descendentes, activan interneuronas inhibitoras que generan la atonía del estado REM. Por último, en el locus coeruleus (LC) de la protuberancia existen otras neuronas de tipo REM-OFF, que liberan noradrenalina (NA) en muchas zonas encefálicas (cortezas cerebral y cerebelosa y tálamo); su inhibición indu-

ciría la aparición de ciertas características del sueño REM, como la caída de la actividad simpática (miosis) y la desincronía cortical (Figura 7). Los fármacos antidepresivos, que aumentan la liberación de serotonina o noradrenalina, inducen supresión del sueño REM. Además de neuronas colinérgicas y aminérgicas, otros sistemas de neurotransmisores interactúan en la modulación del oscilador REM-NREM⁸⁴. La histamina es el trasmisor de un sistema de despertar que se origina en las neuronas de los núcleos tuberomamilares (NTM) del hipotálamo posterior, y su disparo, al igual que el de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, es mínimo durante el REM⁸⁵. Por el contrario, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el techo del mesencéfalo no pare-

84 Sakai K, Crochet S, Onoe H (2001). Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. *Arch. Ital. Biol.* 139, 93-107.

85 Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 24: 726-731.

ce que varíen en fase con el ciclo REM-NREM^{86, 87}.



86 Miller JD, Farber J, Gatz P, Roffwarg H, German DC (1983). Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and waking in the rat. *Brain Res.* 273: 133-141.

87 Freeman A (2001). Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann. Neurol.* 50: 321-329.

En resumen, el control neurológico del ritmo sueño NREM-vigilia necesita una serie de estructuras principalmente diencefálicas, mientras que el sueño REM depende fundamentalmente de estructuras localizadas en el tronco encefálico. Por otra parte las interacciones recíprocas que se generan entre neuronas aminérgicas y colinérgicas de la región mesopontina explican la alternancia ultradiana del sueño REM y NREM en mamíferos.

Neuroquímica del sueño y la vigilia

Legendre y **Pieron** creían, en 1910, que durante la vigilia se producían sustancias que se acumulaban y producían el sueño y realizaron experimentos muy ingeniosos para encontrarlas⁸⁸. A pesar de fracasar, desde entonces se ha seguido a la caza de la canción de cuna natural. Pero, ¿dónde hay

88 Legendre R, Piéron H (1910). Refutation expérimentale des theories dites «osmotiques» du sommeil. C. R. Biol. 68, 962-964.

que buscar ese hipnótico ideal?, ¿en el plasma?, ¿en el LCR? ¿en homogenizados de tejido nervioso? Además, ¿por qué no un agente del despertar en vez de un hipnótico? Esa sustancia no debe existir ya que, por medios quirúrgicos, se pueden conseguir animales parabióticos que comparten el medio interno y que a menudo presentan sueño discordante. Lo mismo se ha observado en los llamados «experimentos de la naturaleza», como los hermanos siameses unidos por la cabeza, que comparten el líquido cefalorraquídeo, o los animales con sueño unihemisférico. No obstante existen sustancias que se acumulan en el organismo tanto durante el sueño como durante la vigilia, al igual que existen numerosos factores que favorecen la vigilia. El estado que producen es el resultado de la interacción de todos ellos.

Junto con la neurotransmisión sináptica clásica, ya descrita, también existe otra mediada por sustancias químicas en el medio extracelular del encéfalo y/o el líqui-

do cefalorraquídeo, que modulan los estados de vigilancia. Es probable que estas sustancias sean cotransmisores que se liberan desde neuronas o células gliales y actúan localmente. Otras coinciden con las hormonas clásicas que, atravesando la barrera hemato-encefálica, ejercen efectos sobre núcleos y vías responsables del sueño y la vigilia. Por último, hay factores de crecimiento que pueden llegar a modificar la geometría de las redes nerviosas que controlan los mecanismos del sueño y la vigilia.

La adenosina generada por el catabolismo del AMPc, antagoniza los efectos de la acetilcolina en el hipotálamo (NHA) y el telencéfalo basal, y reduce la vigilia; su acción homeostática coopera con los efectos de los NSQ para la regulación circadiana del ciclo sueño-vigilia. Su importancia como inductor del sueño la manifiestan sus antagonistas, las metil-xantinas, como cafeína y sustancias similares. La histamina favorece la vigilia, ya que inhibe el sue-

ño REM; como en el caso de la adenosina, sus acciones promotoras de la vigilia se conocen sobre todo gracias a los efectos opuestos de los antihistamínicos, que producen sueño. La melatonina se sintetiza en la glándula pineal durante la fase oscura e induce el sueño en el hombre y los mamíferos diurnos; su administración exógena ejerce efectos similares, aunque para obtener los efectos deseables se debe ingerir en el momento y a la dosis adecuados. La GH, que se libera durante la primera fase de sueño NREM, tiene efectos hipnóticos. La somatostatina, la prolactina, que se libera hacia la mitad de la noche, favorecen el sueño REM. La colecistocinina (CCK) y la insulina inducen el sueño NREM; es frecuente que los diabéticos tengan menores cantidades de este tipo de sueño. Los péptidos opiáceos, endorfinas, encefalinas y dinorfinas, al igual que las drogas opiáceas reducen el sueño REM. Las citoquinas modifican la canti-

dad y calidad del sueño y la vigilia durante las infecciones⁸⁹.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Nuestra especie, como los demás primates, adoptó un modo de vida diurno y en consecuencia, nuestra actividad ha estado estrechamente relacionada con la luz. Sólo muy recientemente la iluminación artificial, por combustión primero y la electricidad mucho más tarde, permite realizar actividad nocturna. En el momento actual, un 35% de la población laboral trabaja con un horario diferente del diurno; sin embargo, hace apenas 15 años, la proporción sólo alcanzaba a un 18%. Es decir, una parte creciente del trabajo humano se realiza a horas para las cuales no se está bien adaptado. Quizás esto explique por qué un alto porcentaje de la población pa-

89 Imeri L, Opp MR (2009). How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature* 10: 199-210.

dece problemas crónicos del sueño, y esta cifra crece constantemente; estos trastornos repercuten en la longevidad y en la calidad de vida. Además una gran cantidad de accidentes de tráfico se debe a problemas de sueño; después de 19 horas de vigilia sostenida, el número de errores que se cometen al volante es igual al que se alcanza bajo los efectos de la máxima cantidad de alcohol permitida.

Las alteraciones del sueño son, tras las que provocan dolor, las que con más frecuencia llevan a las personas al médico. La cantidad de fármacos que se prescriben para su tratamiento es impresionante, sólo superada por la de antiálgicos. Se ha observado que el riesgo de accidentes o errores se duplica en personas que sufren insomnio, se cuadruplica en las que padecen apneas de sueño y se multiplica por diez en los que sufren narcolepsia. Si se tienen en cuenta los costes económicos de los accidentes causados por problemas de sueño y los generados por el descenso en la pro-

ductividad, se alcanza una cifra cercana al 2% del PIB.

Los pacientes con problemas de sueño se quejan de dificultad para dormir por las noches, para mantener el grado de alerta durante el día o de experimentar comportamientos anormales durante el sueño. Estas quejas fijan los tres grupos principales de trastornos del sueño, insomnios, hipersomnios y parasomnias. La clasificación internacional de los trastornos del sueño, primarios o secundarios, considera muchos más grupos pero a efectos de esta lección solo describiré los tres tipos citados.

El insomnio es la dificultad crónica para iniciar o mantener el sueño, de modo que no se obtiene la cantidad o la calidad de sueño requerida para mantener una conducta de vigilia adecuada. Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta médica o, lo que es peor, de automedicación, olvidándose que todo aquel in-

somne que se automedica acabará siendo un insomne medicamentoso.

La primera tarea es distinguir el insomnio real de la disminución fisiológica del sueño asociada al envejecimiento. La segunda es descartar las alteraciones atribuibles a cambios recientes en los ritmos circadianos, que llevan a un insomnio transitorio y reversible. Por último, no por ello menos importante, debe distinguirse entre insomnio subjetivo y objetivo. La importancia de esta distinción la ponen de manifiesto los laboratorios de sueño, al descubrir que más de la mitad de las personas que se declaran insomnes no lo son. En cualquier caso, el insomnio es un problema médico importante, y el más frecuente de los trastornos del sueño, ya que más de un 20 % de la población occidental lo ha sufrido en algún momento. Afecta al 10 % de los adultos jóvenes, al 20 % de los enfermos hospitalizados y al 80 % de los pacientes psiquiátricos.

Su aparición se asocia a situaciones fisiológicas o patológicas muy diversas, por ejemplo, a cambios en los hábitos o el lugar destinado a dormir, a cambios de temperatura o de altitud, a tensiones sociales y problemas familiares. El consumo de caté, alcohol, nicotina y otras drogas puede provocar modificaciones en la cantidad y el patrón de sueño. El dolor, la tos y el embarazo son causas evidentes de insomnio. Se encuentran trastornos del sueño asociados a patologías cardiovascular, renal, gastrointestinal o endocrina (tirotoxicosis); a enfermedades mentales, como trastornos obsesivos (que alteran el sueño por la preocupación derivada de rituales compulsivos) o maníacos (por la excesiva agitación y actividad), depresión (que provoca despertares precoces), ansiedad (que retarda el sueño) y paranoia (temor a las consecuencias del sueño); y a enfermedades neurológicas como alteraciones cerebrales degenerativas, demencia, parkinsonismo o epilepsia.

Existe un tipo de insomnio directamente relacionado con alteraciones del control motor. Así, los movimientos incontrolados de las extremidades, especialmente las piernas (mioclonías nocturnas), o de la mandíbula (bruxismos), durante el sueño, pueden provocar despertares cortos, pero muy seguidos. En el extremo opuesto, durante el período REM y ligada a la atonía muscular puede aparecer la apnea obstructiva del sueño y la cataplejía. Ambos trastornos son, a su vez, causa de hipersomnio o, mejor, de una recuperación del sueño perdido en períodos vigiles⁹⁰.

El hipersomnio es un exceso de sueño, que puede ser continuo o paroxístico, y que interfiere con la actividad vigil. Uno de los ejemplos más característicos es el síndrome de Pickwick (apnea obstructiva del

90 Mahowald MW, Schenck CH (2005). Insights from studying human sleep disorders. *Nature* 437: 1279-1285.

sueño). El nombre proviene de una novela de Dickens «Los papeles póstumos del Club Pickwick», en la que el cochero Weller, gordo, rubicundo y siempre adormilado, simboliza el fenotipo típico. Otras se asocian a grandes desastres o trastornos mentales o metabólicos (hipotiroidismo). Los hipersomnios paroxísticos más frecuentes son la narcolepsia, el hipersomnio idiopático y el síndrome de Kleine-Levin (hipersomnio del adolescente).

La narcolepsia, descrita por **Jean-Baptiste Gelineau** en 1880, está asociada a etapas REM (se puede empezar durmiendo en REM). Es una forma de inestabilidad del conjunto que regula el sueño y la vigilia; su incidencia es 20-40 veces mayor entre familiares⁹¹. La enfermedad tiene una base autoinmune que lleva a la destrucción de neuronas hipocretinérgicas situadas,

91 Chabas D, Taheri S, Renier C, Mignot E (2003). The genetics of narcolepsy, *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 4: 459-483.

como hemos visto, en los NHL⁹²; con esto la eficacia del «flip-flop» hipotalámico disminuye y el sistema sufre oscilaciones espontáneas⁹³. Se puede definir como una excesiva somnolencia diurna que es independiente de lo que se haya dormido. Se desencadenan, bien por actividades monótonas o repetitivas, o bien por emociones fuertes como rabia, risa o excitación sexual. El síndrome de narcolepsia completo presenta la suma, en distinta proporción, de cuatro alteraciones distintas:

- Crisis de sueño diurno (100 %).
- Crisis de cataplejía (70 %) que aparece en una persona despierta después de intensa actividad física o emoción, risa o furia inesperadas.

92 Siegel JM (2004). Hypocretin (Orexin): Role in Normal Behavior and Neuropathology. *Ann. Rev. Psychol*, 55: 125-148.

93 McDonald W (2006). *Sleep Physiology and Sleep Disorders*.

- Alucinaciones hipnagógicas o hipnópompicas. Las primeras son impresiones visuales de intenso realismo que aparecen en las crisis de narcolepsia o cuando se inicia el sueño nocturno fisiológico (30 %); son con frecuencia desagradables o aterrorizadoras. Las segundas persisten al despertar de un período REM.
- Parálisis del despertar o catalepsia (25 %). Episodios que se dan al empezar o terminar el sueño; en este último caso el individuo consciente se siente encerrado en un cuerpo paralizado. Por fortuna, la parálisis siempre es transitoria y se puede interrumpir tocando al paciente o diciendo su nombre.

Las parasomnias son fenómenos fásicos no deseados que aparecen durante el sueño. Algunas se asocian a procesos madurativos y tienen consecuencias graves, como son el síndrome de muerte súbita del lac-

tante, el síndrome de hipoventilación central congénita o el síndrome de Rett. Otras, menos graves, desaparecen con el tiempo, como los terrores nocturnos o la enuresis, o se mantienen en la edad adulta, como las pesadillas. los somnolientos y el sonambulismo. Se asocian al estadio REM (somnolientos), al NREM (sonambulismo y enuresis) o a ambos (terrores nocturnos y las pesadillas).

Ya vimos que **Jouvet** describió que los gatos con lesión del locus coeruleus tenían sueño REM sin atonía. En 1988 se describió algo similar en el hombre y se le denominó síndrome comportamental del REM sin atonía. En los casos leves se ejecutan sólo movimientos simples, pero en los más graves el individuo «ejecuta» sus sueños que, por otra parte, suelen ser desagradables e incluso violentos, con fuerte contenido emocional⁹⁴. Es cuatro veces más fre-

94 Ferini-Strambi L, Zucconi M (2000). REM sleep behavior disorders. Clin Neurophysiol. 11: 2097-2101.

cuenta en varones que en mujeres y se da sobre todo después de los 50 años. El predominio masculino, suscita interrogantes respecto a posibles influencias hormonales y la aparición a edades avanzadas y la asociación con el alcoholismo, apuntan a factores orgánicos. Su incidencia es del 0.5%⁹⁵. Es la imagen especular de la narcolepsia; aquella era una intrusión del REM en la vigilia, mientras que éste es una intrusión de la vigilia en el REM. Muchos narcolépticos tienen también trastornos de la conducta del sueño REM lo que implica una pérdida subyacente de la regulación del sueño REM en ambas enfermedades. El síndrome comportamental del REM a menudo precede o sigue a la enfermedad de Parkinson⁹⁶, y se asocia con otras enfermedades neurodegenerativas como la de-

95 Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J (2005). Idiopathic REM sleep behavior disorder: Toward a better nosologic definition. *Neurology* 64: 780-786.

96 Lai YY, Siegel J (2003). Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol. Neurobiol* 27: 137-152.

mencia y la atrofia sistémica múltiple (Síndrome de Shy-Drager). Figura 8.



Durante la última década se ha producido una explosión de descubrimientos que nos han permitido tener una visión mucho mas completa de la neurobiología del sueño. Esta explosión se debe a los avances en biología molecular y biotecnología (clonaje de genes, secuenciación del ADN) así como en neurofisiología celular (microdialisis, trazadores axónicos, inmunohistoquímica, unidades de registro).

El progreso en las ciencias básicas se acompaña de otro similar en las clínicas. Lo que hemos aprendido investigando con

animales llevará a tratamientos más eficaces de los trastornos crecientes del sueño. Los datos sobre genética obtenidos en la mosca del vinagre dan información sobre el control genético del sueño y su arquitectura. Las anomalías circadianas hereditarias encontradas en ratones transgénicos, modelos de Alzheimer y enfermedad de Huntington, o la relación entre el síndrome comportamental del REM y enfermedades neurodegenerativas son dos buenos ejemplos. También es verdad que los descubrimientos hechos en la patología del sueño en humanos ayudan a dirigir la investigación básica en determinadas direcciones. Se impone la necesidad de colaboración entre investigadores básicos y clínicos, por la que apuesto decididamente.

QUIERO AGRADECER A LA PROFESORA
MARÍA A. LÓPEZ
POR LA LECTURA CRÍTICA DE ESTA LECCIÓN
Y AL PROFESOR
JESÚS MARTÍN MARTÍN
POR LA LECTURA DE LOS ASPECTOS FÍSICOS DE LA MISMA



VNiVERSiDAD
Ð SALAMANCA
Secretaría General