

Boletín de Divulgación Científica

K'ah óolal

(Conocer)



El halcón peregrino (*Falco peregrinus*) es una ave perteneciente a la familia Falconidae. Cuando caza efectúa un ataque en picado puede alcanzar más de 300 km/h, lo que lo convierte en el animal más rápido del mundo.

El sueño: Develando sus misterios

Dr. Pablo Torterolo

Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Desde muy joven me llamó poderosamente la atención el fenómeno del sueño. Me interesaba saber por qué el ser humano pasa un tercio de la vida durmiendo, sin conciencia del mundo exterior; y por qué parte de este tiempo, durante los sueños (actividad onírica), tenemos una actividad cognitiva bizarra y desconectada de la realidad. Empecé a canalizar esta curiosidad 1990, cuando siendo estudiante de medicina me integré a un grupo que investigaba el sueño. Hoy, un cuarto de siglo después, sigo investigando el tema con la misma curiosidad y motivación.



Mi interés por el sueño no es original. Por el hecho de constituir el período de mayor vulnerabilidad del individuo, su relativo parecido con la muerte, así como lo mágico e inspirador de los sueños, han generado enorme interés a lo largo de la historia, tanto en la religión como en el arte. Los antiguos egipcios pensaban que los Dioses contestaban preguntas y proferían amenazas durante los sueños; se han encontrado papiros que tratan sobre la interpretación de los sueños, existiendo diversas escuelas con su metodología para interpretarlos. La semejanza del sueño con la muerte es marcada en la mitología griega: Hipnos es el Dios de sueño y su hermano Tanatos, el Dios de la muerte. Hipnos es el padre de Morfeo, el Dios de los sueños. La Biblia no es ajena a los sueños, ya que en esta abundan los sueños premonitorios. Por otra parte, famosas pinturas de reconocidos artistas como Dalí, Matisse y Rousseau se titulan simplemente “el sueño”. El sueño también es centro de cuentos infantiles clásicos e inolvidables como “La bella durmiente” y “Peter Pan”, entre otros. Cervantes a través de Don Quijote también nos dejó sus impresiones sobre el sueño: “y bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos, manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templar el ardor, y finalmente moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto”. En los últimos tiempos, la película “Inception” de Christopher Nolan con la interpretación de Leonardo DiCaprio, revolucionó la pantalla tratando el tema de los sueños lúcidos.

Características del sueño

En la mayoría de las especies estudiadas se han observado períodos de inmovilidad, disminución de la reacción a estímulos y disminución de actividad neuronal que aparecen con una ritmicidad diaria. A esto se le conoce como sueño conductual o comportamental. En el hombre, como en el resto de los mamíferos se reconocen además de la vigilia, dos estados comportamentales de sueño: el sueño de ondas lentas, o no-REM (NREM) y sueño de movi-



mientos oculares rápidos (REM por su sigla en inglés, rapid eyes movements).

Tanto en animales de experimentación como en seres humanos, la polisomnografía es la herramienta básica para distinguir a estos estados comportamentales. Consiste en el registro simultáneo de tres señales bioeléctricas: el electroencefalograma (EEG), que registra la suma de la actividad eléctrica de las neuronas corticales, la actividad eléctrica muscular o electromiograma, y el movimientos de los ojos o electrooculograma.

Durante vigilia hay una óptima interacción con el medio ambiente que permite el desarrollo de diversos comportamientos necesarios para la supervivencia. En los seres humanos, la vigilia se acompaña de conciencia del ambiente y de procesos internos (hambre, sed, etc.). La actividad electroencefalográfica durante la vigilia se caracteriza por la presencia de relativa alta frecuencia y baja amplitud (activación cortical).

En la actualidad, se distinguen en los seres humanos tres fases o etapas de sueño NREM (N1, N2 y N3) según la profundidad del estado. En el hombre adulto, de la vigilia se ingresa a la fase N1 del sueño NREM. N2 se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K en el EEG, mientras que la presencia de ondas de baja frecuencia (0,5 a 4 ciclos por segundo) y de alto voltaje ($> 75 \mu V$) caracteriza a la fase N3, que es la etapa más profunda del sueño NREM.

El sueño REM (o fase R) es siempre precedida (en adultos) por el sueño NREM. Aunque el sueño REM es una etapa de sueño profundo (alto umbral para despertar por un estímulo

sensorial), el EEG es similar al de vigilia, por lo que este estado también se denomina "sueño paradójico". Este se caracteriza por movimientos oculares rápidos, atonía (flacidez) muscular y cambios fásicos en la actividad del sistema nervioso autónomo que controla la actividad visceral. Los sueños ocurren principalmente durante este estado. El sueño REM ocupa 20 a 25% del sueño total en adultos y se produce aproximadamente 90 minutos después del inicio del sueño nocturno, parámetro conocido como latencia al sueño REM.

El sueño nocturno se caracteriza por la presencia de cuatro a cinco ciclos de sueño. Estos son el período comprendido entre el inicio del sueño hasta el final del primer episodio de sueño REM, o el período desde el final de un episodio de sueño REM al final del episodio de sueño REM subsecuente. La duración media de los ciclos de sueño es aproximadamente de 90 a 120 minutos en adultos.

Durante el sueño, el funcionamiento del organismo cambia. Un ejemplo terminante es que la temperatura corporal, variable fisiológica crítica por nuestra condición de homeotermos, se deja de controlar durante el sueño REM. Es decir, nos volvemos poiquiloterms en forma transitoria, aunque la inercia térmica del cuerpo determina que no se produzcan grandes cambios de su temperatura.

Aunque todavía en debate, una de las funciones universales del sueño sería limitar la actividad (la vigilia) a los momentos en que existan las condiciones óptimas para interactuar con el ambiente (que difiere según la especie). Esto optimizaría el uso de la energía y proveería seguridad a los individuos. El sueño también parece ser crítico para el desarrollo cere-

bral y para el mantenimiento de los circuitos neuronales en buenas condiciones. Al sueño en general también se lo ha relacionado con la consolidación de la memoria.

¿Cómo se genera el sueño? Rol de la Hormona Concentradora de Melanina (MCH).

Dentro del vasto tema del sueño, mi interés se ha centrado en conocer cuáles son los mecanismos por los cuáles el cerebro genera el sueño. En el cerebro hay grupos neuronales que generan y mantienen la vigilia (sistemas activadores) y otros que generan sueño NREM (sistemas somnogénicos)(1). Para generar la vigilia las neuronas activadoras inhiben a las somnogénicas, y viceversa. Los sistemas activadores también sostienen la actividad de las neuronas talámicas y de la corteza cerebral, estructuras cuyo buen funcionamiento es necesario para el mantenimiento de la consciencia. Los sistemas activadores también participan en la generación del sueño REM.

Una de las líneas de investigación de nuestro laboratorio es el estudio de un grupo de neuronas del hipotálamo que utilizan a la Hormona Concentradora de Melanina (péptido conocido como MCH, por su sigla en inglés) como neuromodulador (1) (o neurotransmisor no-clásico). Las neuronas MCHérgicas proyectan hacia diversas regiones del sistema nervioso central, incluyendo áreas vinculadas con la regulación de la vigilia y del sueño, así como a diversas estructuras del sistema límbico que participan en la regulación del humor, entre ellos los núcleos serotoninérgicos del rafe.

Nuestros estudios han mostrado que microinyecciones de MCH en áreas activadoras

del tronco encefálico como el núcleo dorsal del rafe y el locus coeruleus promueven el sueño REM, mientras que microinyecciones en áreas somnogénicas, como el área preóptica del hipotálamo, facilita la generación de sueño NREM.

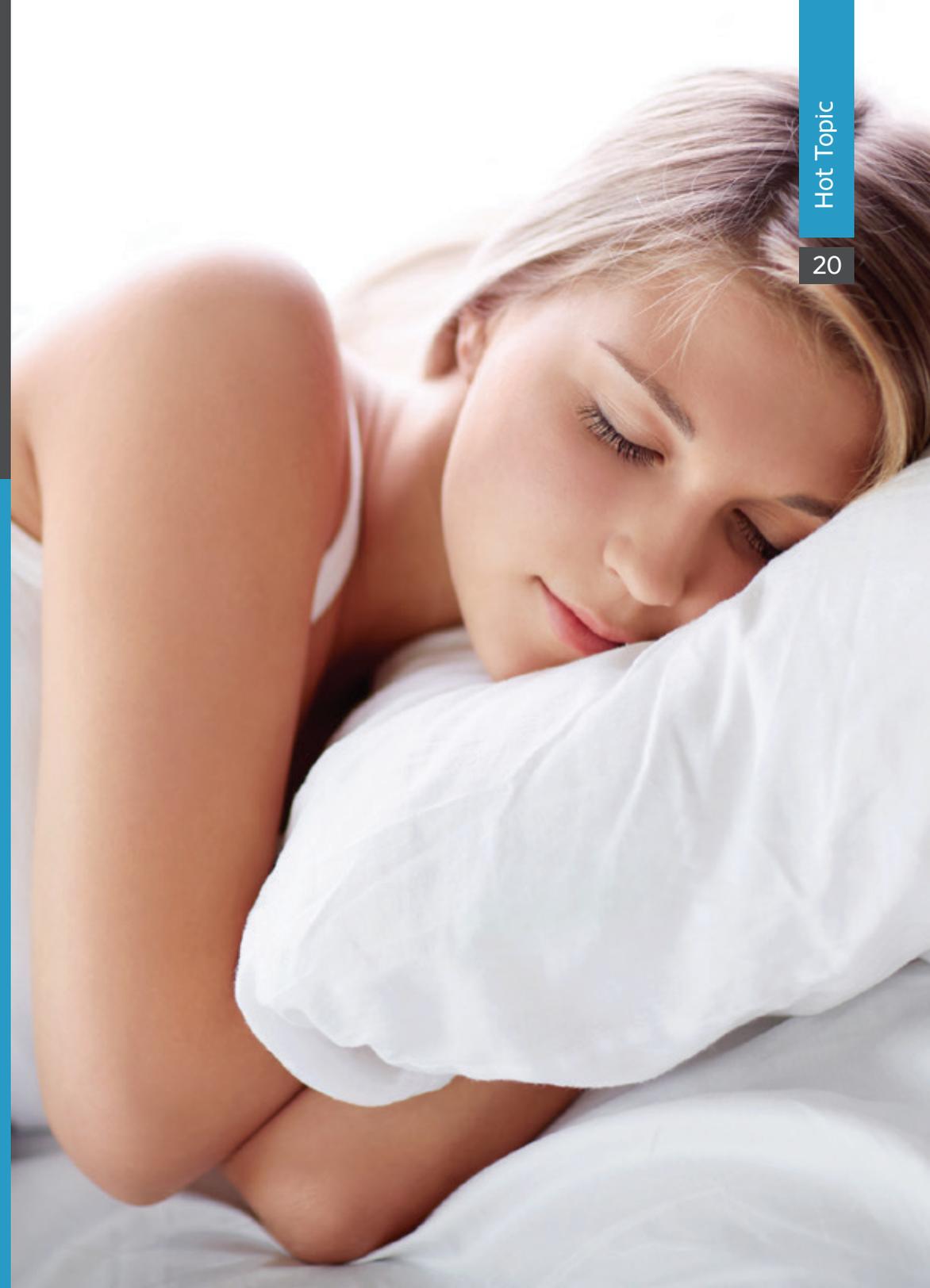
Por otra parte, una convergencia de datos provenientes de distintos grupos sugiere que la MCH estaría involucrada en la fisiopatología de la depresión mayor. Nuestros propios estudios preclínicos en ratas han mostrado que la administración de MCH en los núcleos del rafe generan un comportamiento tipo-depresivo, que se impide si a los animales se los trata previamente con antidepresivos. Hemos observado también mediante técnicas electrofisiológicas y microdiálisis que la MCH disminuye la actividad de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Esto podría explicar el efecto pro-depresivo de la MCH (la actividad serotoninérgica tiende a disminuir en la depresión) y su efecto como inductor del sueño REM, ya que es necesario que las neuronas serotoninérgicas se inhiban para que el sueño REM se genere. Es importante destacar que uno de los principales marcadores biológicos de la depresión mayor es la disminución de la latencia al sueño REM (en la depresión está facilitada la generación de sueño REM). Basado en lo anteriormente comentado, es nuestra hipótesis de trabajo que las neuronas MCHérgicas tendrían una actividad mayor a lo normal en los pacientes depresivos. El uso de fármacos que bloquean los receptores de la MCH, podría ser una opción terapéutica para esta patología.

Actividad cognitiva durante el sueño. Cambios de la actividad gamma durante el sueño REM

Si a una persona se las despierta en las etapas más profundas del sueño NREM (N3), se encuentran perdidas y son incapaces de recordar que estaban soñando.

El sonambulismo ocurre durante el sueño NREM. Esta condición se clasifica dentro de las llamadas parasomnias, que son comportamientos anormales durante el sueño. Durante un episodio de sonambulismo, la persona presenta un despertar motor pero no cognitivo, ya que puede deambular sin tener consciencia de lo que hace.

Es destacable que la actividad electroencefalográfica produci-



da por muchos anestésicos generales (barbitúricos, isoflurano, etc.) a dosis donde se pierde la consciencia, se asemeja al sueño NREM. Estos y otros elementos subrayan que la actividad cognitiva es escasa o nula durante el sueño NREM profundo.

A pesar que hay actividad cognitiva durante la etapa I del sueño NREM y en las transiciones desde y hacia al sueño REM, es en el sueño REM donde principalmente ocurre la actividad onírica. El estudio científico y sistemático de los sueños, se puede decir que comenzó cuando en 1953 Aserinsky y Kleitman descubrieron el sueño REM, y mostraron una estrecha relación entre éste y los sueños (3). El 80% de los durmientes despertados durante el sueño REM dicen haber estado soñando, mientras que sólo 7% de los sujetos despertados durante el sueño NREM lo hace. Una relación clara entre el sueño REM y los sueños se evidencia en los pacientes que padecen la patología llamada "desorden del sueño REM". Éstos presentan sueño REM sin la atonía (flacidez) muscular característica, lo que determina que al entrar en sueño REM "actúen" sus sueños.

"El loco es alguien que sueña despierto", decía Immanuel Kant. "Los sueños son pequeñas locuras y la locura es un gran sueño", expresaba Arthur Schopenhauer. "Investigue sobre los sueños, conocerá todo sobre la locura", comentaba Hughlings Jackson, un famoso neurólogo. La relación entre el sueño y la locura es reconocida, y los sueños o el sueño REM, son estudiados como un modelo natural de psicosis. El sueño está compuesto por alucinaciones visuales y auditivos (intensas pero sin percepción de detalles), vividas como reales pero que son irracionales y desorientadas en tiempo y espacio. A su vez, los sueños se acompañan de un alto

contenido emocional (con predominio de emociones negativas). El patrón de activación cortical se destaca por una gran actividad de las corteza límbicas (relacionadas con las emociones) acompañado de una marcada disminución en la actividad de la corteza prefrontal importante para la toma de decisiones racionales (lo que estaría en la base de la falta de racionalidad o lo bizarro de los sueños). Este perfil de actividad se asemeja a lo que ocurre en la psicosis.

Cuando existe una importante actividad cognitiva en el hombre aumenta la actividad de alta frecuencia en el EEG, también llamada banda gamma (35 a 100 Hz, siendo los 40 Hz especialmente crítica en el ser humano). Desde hace unos años nuestro grupo viene trabajando en los cambios de la actividad gamma durante el sueño utilizando modelos animales. Hemos confirmado que la actividad gamma aumenta durante la vigilia alerta. Esta disminuye en sueño NREM, pero vuelve a aumentar a los niveles de vigilia durante el sueño REM. También estudiamos la coherencia de esta banda de frecuencias. La coherencia es una función matemática que se relaciona con el grado de sincronización que existe entre dos áreas. Observamos que durante el sueño REM a pesar que hay un aumento de la actividad gamma local (aumenta la potencia) disminuye la coherencia para la banda gamma de frecuencias del EEG entre las áreas corticales registradas; es decir se pierde la sincronización a alta frecuencia entre las distintas regiones corticales (4). Pensamos que esto puede estar en la base electrofisiológica que determina las diferencias entre la actividad cognitiva durante el sueño REM (actividad onírica) comparada a la que ocurre durante la vigilia.

Esta pérdida de coherencia gamma durante el sueño REM también ha sido observada en el



hombre. Es más, el grupo de Voss y colaboradores han demostrado que durante los sueños lúcidos (sueños en los que se es consciente de que se está soñando), los valores de coherencia gamma se hacen intermedios entre la vigilia y el sueño REM. Además, han demostrado que si durante el sueño REM se realiza una estimulación eléctrica trans-cranéana (5) frontal a 40 Hz, se promueve la generación de sueños lúcidos.

Patologías del sueño

Se denominan patologías del sueño a aquellas en que los trastornos del sueño son el síntoma principal. Un ejemplo es la apnea del sueño. Los que sufren esta patología pueden tener episodios de apnea graves, que provocan una disminución del oxígeno en sangre. Esto hace que se despierten muchas veces durante la noche, lo cual provoca somnolencia durante el día (que compromete el desempeño diurno) así como diversas alteraciones metabólicas.

Otro ejemplo es la narcolepsia. Ésta se caracteriza por una necesidad súbita e imperiosa de dormir, o “ataque de sueño”. Los pacientes narcolépticos también presentan cataplejía, que es una pérdida repentina de fuerza y tono muscular provocada por emociones que causan risa o furia. Estas manifestaciones producen un impacto severo en la calidad de vida, aumentando la probabilidad de sufrir accidentes. En el año 1999 se descubrió en modelos animales y posteriormente se confirmó en la narcolepsia humana, que ésta se debe a la degeneración de un grupo de neuronas hipotalámicas que forman parte de los sistemas activadores, y que utilizan neuromoduladores denominados hipocretinas u orexinas (6).

Conclusiones

Ratas de laboratorio mueren en aproximadamente dos semanas cuando son privadas de sueño. Esto indica que fenómenos críticos para la salud están ocurriendo mientras dormimos, muchos de los cuales aún no conocemos. Sólo la investigación básica de la fisiología del sueño permitirá conocer sus misterios, y brindará opciones terapéuticas a patologías que lo comprometen.



Pablo Tordero es Doctor en Medicina y Doctor en Neurociencias de la Universidad de la República, Uruguay. Ha realizado estudios post-doctorales en la Universidad de Bolonia y en la Universidad de California de Los Ángeles. Actualmente es Profesor Agregado del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Es también Profesor del Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA) e Investigador Nivel 2 del Sistema Nacional de Investigadores. Sus investigaciones han sido premiadas con el Premio de la Academia Nacional de Medicina (como co-autor) y con el Premio Elio García-Austt. Sus estudios se centran en la neurobiología y fisiopatología del sueño.
Contacto: ptordero@fmed.edu.uy





Anáhuac
Mayab

anahuacmayab.mx