

Mecanismos neurales en el control del dormir

Adrián Ocampo-Garcés⁽¹⁾, Javiera Castro F.^(1,2), Danay Espinoza C.^(1,3)

⁽¹⁾Laboratorio de Cronobiología del Sueño, Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

⁽²⁾Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁽³⁾Programa de Magíster en Ciencias Biológicas, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

Neural mechanisms involved in sleep and wakefulness generation are widely distributed in the central nervous system. Current models emphasize the pivotal role of the hypothalamus in controlling the activation and inhibition of the ascending activating system and thalamo-cortical networks during wakefulness and restorative sleep respectively. The restorative properties of sleep, the duration and the timing of sleep occurrence is determined by at least two families of processes; (i) circadian rhythms generated at the hypothalamic pacemaker, that favors sleep and wakefulness at determined phases of the day; and (ii) homeostatic mechanisms that maintain the adequate daily sleep quotas, by compensating sleep debts and excesses. It is a current focus of clinical and basic research the effect of transient or chronic disruption of sleep architecture on performance and wellbeing.

INTRODUCCIÓN

Los estados del sueño y la vigilia son la manifestación más conspicua de la actividad integrada del cerebro. Lo más desconcertante del dormir es el que en pocos minutos un individuo que canta, corre o resuelve ecuaciones diferenciales se desconecta y es apenas capaz de desplegar reflejos autonómicos. Pero la quietud durante el dormir es sólo aparente. Internamente los circuitos que sustentan la unidad funcional cerebral están sufriendo transformaciones que permiten que en algunos minutos u horas después, este mismo individuo no sólo

pueda correr y cantar, sino hacerlo mejor que antes de acostarse a dormir. A continuación comentaremos algunos conceptos generales que son aceptados como explicación posible de algunos aspectos del dormir.

EL CICLO SUEÑO VIGILIA

Las redes neurales que integran el operar del sistema nervioso central poseen tres posibles configuraciones estables o estados: vigilia, sueño MOR (movimientos oculares rápidos) y el sueño No-MOR (NMOR). Si bien experimentalmente es posible automatizar la etapificación de los estados

del dormir mediante el empleo de herramientas analíticas aplicadas al polisomnograma, lo recomendado es el empleo de procedimientos algorítmicos que permiten distinguir visualmente los estados de sueño humano, como los recomendados por la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño^(1,2).

La vigilia es un estado de alta activación somática y autonómica. Neurofisiológicamente la vigilia se caracteriza por un estado de máxima actividad de circuitos tálamo-corticales que sustentan un registro encefalográfico (EEG) desincronizado (típicamente actividad de ondas relativamente rápidas y de baja amplitud, en las bandas mayores a 15 Hz, beta y gamma) y asociado a la presencia de tono muscular en el electromiograma (EMG). Esta alta actividad cortical es la manifestación de una intensa integración sensoriomotora que permite al individuo el despliegue de respuestas complejas y adecuadas⁽³⁾. El sueño puede ser identificado genéricamente como una quiescencia sostenida, con reducción de la excitabilidad ante estímulos externos y que revierte al estado de vigilia periódica y espontáneamente. Un criterio fundamental es la existencia de cuotas de sueño que deben ser satisfechas, de tal forma que ante situaciones de pérdida de sueño, como ocurre en la privación de sueño por turnos laborales, por ejemplo, el balance es restituido mediante un rebote compensatorio. El sueño NMOR (también llamado sueño quieto o con EEG sincronizado) se caracteriza por una general disminución de la excitabilidad sensorial, asociada a la mantención del control del tono muscular y de los reflejos autonómicos. El EEG del sueño NMOR transita gradualmente desde un patrón similar a la vigilia en etapa N1 a la presencia de husos de sueño (banda sigma, 10-15 Hz) en etapa N2, y finalmente a actividad de baja frecuencia y alta amplitud (banda delta, 0.5 a 4 Hz) en etapa N3⁽²⁾, denominado también sueño de ondas lentas (SOL). Es el SOL o etapa N3 del sueño NMOR aquella que se asocia a la capacidad restauradora

del sueño frente a la vigilia prolongada. El sueño MOR (también llamado sueño desincronizado, activo o paradójico) se caracteriza por la asociación paradójica de una completa atonía muscular que impide el despliegue de actividad motora articulada y un EEG de baja amplitud y alta frecuencia muy semejante al de la vigilia alerta. Dentro del sueño MOR se distinguen fenómenos fásicos y fenómenos tónicos. A los primeros corresponden los movimientos oculares rápidos y mioclonías distales y a los segundos, la desincronización cortical y la atonía muscular. Existe además una notoria inestabilidad autonómica reflejada en cambios fásicos del ritmo cardíaco e interrupción de la termostasia.

Arquitectura del ciclo sueño-vigilia

Las transiciones entre estados no son aleatorias⁽⁴⁾. La transición de vigilia a sueño MOR está prohibida, de tal forma que la entrada al dormir se realiza siempre a través de la etapa más superficial del sueño NMOR. En el humano, el episodio de NMOR puede durar entre 40 y 70 minutos en una noche típica, desde donde el sujeto puede retornar fugazmente a la vigilia o transitar a sueño MOR⁽⁵⁾. Normalmente un episodio de sueño MOR humano dura un promedio de 20 minutos, al final del cual el sujeto retorna a sueño NMOR para comenzar un nuevo ciclo NMOR-MOR, denominado ciclo ultradiano de sueño. El ciclo completo NMOR-MOR se repite entre 4 y 6 veces en la noche de un adulto joven y disminuye su duración desde aproximadamente 90 minutos en el primer ciclo hasta 60 minutos al final de la fase de reposo nocturno, fundamentalmente a expensas de la disminución del sueño NMOR. El sueño NMOR de la primera mitad de la noche, que ocurre durante los 2 o 3 primeros ciclos ultradianos de sueño, es fundamentalmente SOL, cuya representación en el sueño NMOR total decae exponencialmente en el curso de la noche⁽⁶⁾. En la segunda mitad de la noche, el sueño NMOR es típicamente N2 y los episodios de sueño MOR se prolongan.

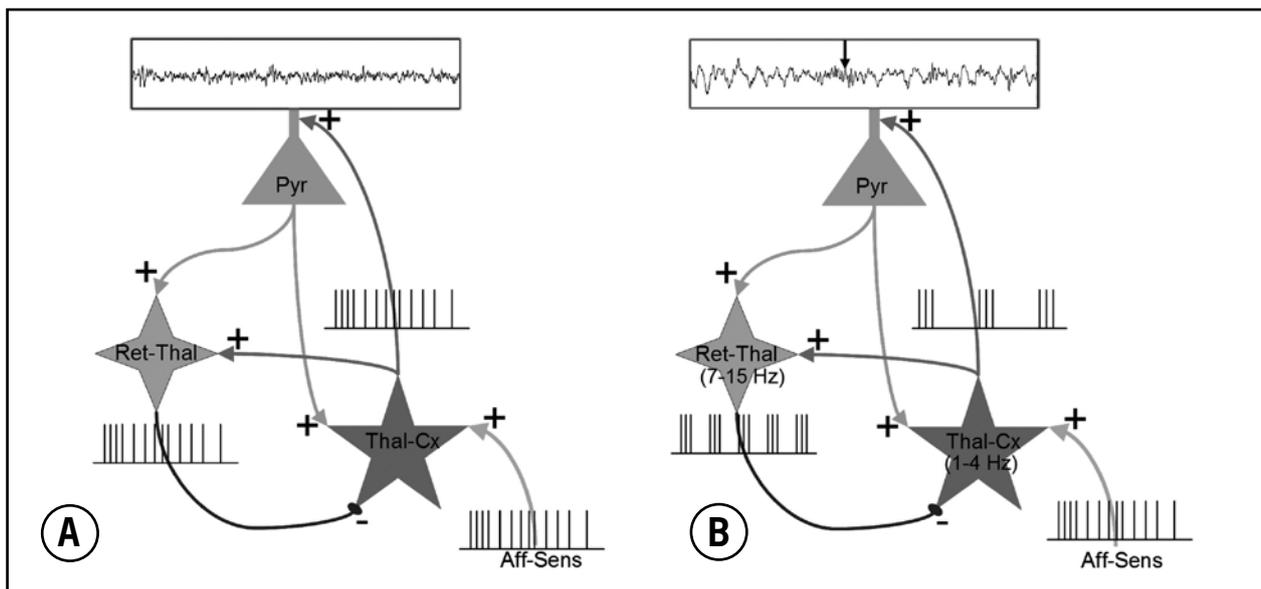
Al final de la noche los episodios de sueño se hacen inestables y se favorece la transición desde el sueño NMOR o del sueño MOR a la vigilia.

Neurobiología del ciclo sueño vigilia

La transición de la vigilia al sueño NMOR ocurre cuando la corteza cerebral se desconecta funcionalmente de las aferencias sensoriales (visuales, somatosensoriales y auditivas) que llegan a través del tálamo⁽³⁾. Esta deaferentación funcional típica del NMOR se asocia además a la pérdida de coherencia en la actividad neuronal en áreas de integración polimodal y sensoriomotora. El mecanismo de desenganche funcional entre la corteza y las claves sensoriales y entre regiones corticales es de origen talámico⁽⁷⁾. El dormir se inicia cuando ciertas neuronas del tálamo generan patrones rítmicos de actividad, actuando como marcapasos que se superponen a modo de interferencia sobre

señales sensoriales. Los marcapasos talámicos que se encienden en la transición al sueño exhiben frecuencias bajas (bandas delta y sigma) y reclutan progresivamente extensas poblaciones de neuronas corticales con las cuales están recíprocamente conectadas. La actividad eléctrica y metabólica global del cerebro disminuye cuando ocurre la sincronización a gran escala de las neuronas de la corteza cerebral. En esa condición se observan los elementos de alta amplitud y baja frecuencia característicos del sueño NMOR. La desconexión de la corteza cerebral respecto de las aferencias sensoriales es máxima en la etapa de SOL, cuando ocurre un aumento significativo del umbral de despertar. Al apagarse los marcapasos talámicos de baja frecuencia, la corteza cerebral recobra la conectividad con aferencias cuyo origen puede ser sensorial, como en la vigilia, o generadas internamente en la formación reticular del tronco encefálico, como en el sueño MOR (Figura 1).

Figura 1. Circuitos tálamo-corticales y sincronización cortical.



Las neuronas tálamo-corticales de los núcleos sensoriales específicos del tálamo (thal-cx), corticales (Pyr) y del núcleo reticular del tálamo (ret-thal) constituyen parte relevante de los circuitos tálamo-corticales y están conectadas como se indica. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio presente en las aferentes sensoriales (aff-sens), en las neuronas thal-cx y en las Pyr. Las neuronas núcleo reticular talámico liberan el neurotransmisor inhibitorio GABA en las neuronas thal-cx.

(A) Durante la vigilia, la actividad neuronal del circuito se subordina a las aferencias provenientes de la periferia. La actividad global de la corteza es máxima, lo que se refleja en un EEG (trazado superior) desincronizado.

(B) Durante el sueño NMOR, las neuronas ret-thal y thal-cx adoptan un modo de operación oscilatorio que clausura las entradas sensoriales hacia la corteza. El reclutamiento de las neuronas corticales por parte de los marcapasos talámicos se manifiesta en que el EEG se sincroniza en las bandas de frecuencia características: ondas delta (1-4 Hz) y husos de sueño (7-15- Hz, flecha en trazado).

Los circuitos responsables de encender y apagar los marcapasos talámicos que determinan la sincronización cortical están localizados en el hipotálamo⁽⁸⁾. El hipotálamo contiene un área (región perifornical) cuya actividad se relaciona con la vigilia. Cuando las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas (O/H) de esta región están activas, se encienden los sistemas de modulación difusa con los cuales están conectadas, que en conjunto constituyen el sistema ascendente activante (SAA), compuesto por núcleos histaminérgicos, catecolaminérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos distribuidos en el troncoencefálico. El sistema O/H sostiene directamente la actividad global del SAA, contribuyendo a la consolidación de la vigilia. En oposición al sistema O/H, en el hipotálamo anterior (regiones preópticas medial y ventrolateral) existen neuronas cuya actividad inhibe al SAA. Son neuronas GABAérgicas y galaninérgicas cuya actividad aumenta durante los episodios de sueño. Los neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina son responsables de apagar directamente la actividad de cada uno de los núcleos del SAA hiperpolarizándolos (Figura 2).

El SAA es la interfase que transfiere los comandos hipotalámicos que generan los estados de vigilia y sueño hacia un amplio abanico de destinos, incluyendo la corteza cerebral y el tálamo⁽⁹⁾. Los neurotransmisores que liberan los sistemas que constituyen el SAA tienen un efecto neto depolarizante en ambos territorios. Cuando el SAA aumenta su actividad, tanto el tálamo como la corteza se depolarizan, facilitando la transferencia de alta frecuencia característica de la vigilia. Al disminuir el tono de actividad del SAA, los circuitos tálamo-corticales se hiperpolarizan, liberándose los marcapasos talámicos de baja frecuencia que van a reclutar la corteza, clausurándola a las entradas sensoriales.

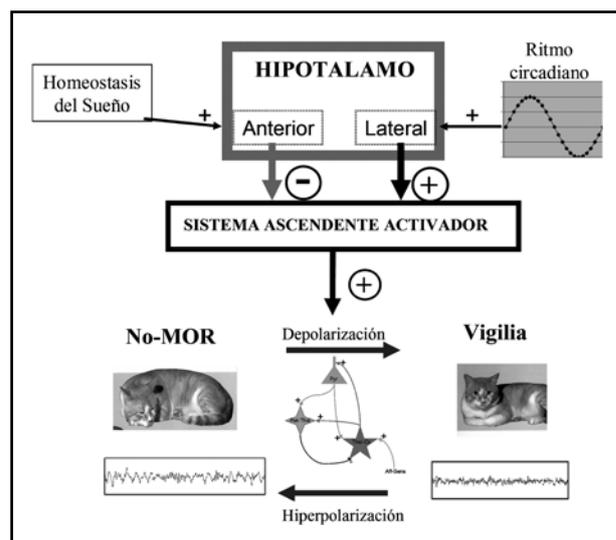
En la transición desde el sueño NMOR al MOR ocurre una disociación al interior del SAA en dos

bloques: (i) los núcleos serotoninérgicos, catecolaminérgicos e histaminérgicos los cuales se silencian por completo, (ii) y áreas colinérgicas las cuales alcanzan niveles máximos de actividad (comparables al observado en vigilia), que son capaces por sí mismas de gatillar los signos objetivos de sueño MOR antes descritos⁽¹⁰⁾, y de apagar los marcapasos talámicos, permitiendo un EEG semejante a la vigilia.

CRONOBIOLOGÍA DEL CICLO SUEÑO VIGILIA

Los humanos presentan una fuerte predilección diurna, la cual es herencia de nuestro linaje primate. El diurnalismo es una estrategia adaptativa en la que la vigilia activa ocurre en los momentos de mejor rendimiento sensoriomotor, donde la visión cromática juega un rol preeminente, desplazando el

Figura 2. El interruptor del sueño.



En el hipotálamo lateral las neuronas O/H proyectan de manera excitatoria sobre el SAA, sosteniendo al vigilia. En el hipotálamo anterior existen neuronas GABAérgicas y galaninérgicas que inhiben directamente los núcleos que componen el sistema ascendente activador. Una disminución del tono de actividad de las monoaminas que componen el SAA favorece la hiperpolarización de los marcapasos talámicos y el cerebro transita a la condición de sincronización característica del sueño NMOR. Cuando el hipotálamo lateral se impone, las orexinas/hipocretinas del hipotálamo activan al SAA, el cual depolariza al tálamo y la corteza y se transita a la vigilia. El hipotálamo anterior recibe información de la deuda acumulada de sueño la que gatilla la respuesta homeostática que favorece el dormir en etapas N3 del NMOR. El hipotálamo lateral recibe modulación circadiana que favorece la vigilia en el día y el sueño en la noche.

reposo y el dormir a las horas de oscuridad. Esta organización temporal está determinada fundamentalmente por dos familias de procesos (Figura 2).

Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos (del latín *circa* = aproximadamente y *dies* = día) tienen un período cercano a las 24 horas y son generados por osciladores o relojes biológicos distribuidos ampliamente en el organismo. Los relojes circadianos juegan un rol fundamental al organizar la conducta y diversos procesos fisiológicos en el contexto de las 24 horas, anticipando la conducta y el metabolismo a las horas críticas del día tales como el despertar, la alimentación, el amanecer, el atardecer, etc. El reloj principal o marcapasos circadiano se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y está directamente conectado a la retina, lo que le permite ajustar el tiempo biológico de manera cotidiana al amanecer y atardecer⁽¹¹⁾. El marcapasos circadiano envía conexiones directas e indirectas a los centros hipotalámicos que generan los estados de vigilia (hipotálamo posterolateral) y sueño (hipotálamo preóptico). Se sabe que el reloj comanda el momento cuando es más difícil estar dormido (durante las horas de la mañana y en particular al final de la tarde) y cuando es muy difícil estar despierto (en la segunda mitad de la noche). Pueden ocurrir desajustes de los ritmos biológicos, en particular del ciclo sueño-vigilia, ante cambios dramáticos en el régimen de noche-día, como ocurre en los viajes transmeridianos, en turnos laborales, en la permanencia prolongada en regiones circumpolares (bases antárticas, por ejemplo) o en hospitalizaciones prolongadas, especialmente en unidades de alta complejidad.

Homeostasis de los estados de sueño

El término homeostasis del sueño⁽¹²⁾ se refiere a que ciertas dimensiones del dormir (duración y/o intensidad de los estados de sueño) se comportan

como variables controladas, de tal forma que los individuos tienden a mantener constantes la cantidad y calidad del dormir en las 24 horas mediante ajustes de duración y/o intensidad de los episodios de sueño.

Muchos aspectos de la homeostasis del sueño NMOR pueden ser explicados satisfactoriamente mediante el modelo de los dos procesos (*two-process model*)⁽¹²⁾. Se postula la existencia de un proceso homeostático del sueño NMOR que opera como un oscilador tipo reloj de arena que lleva cuenta de las horas de vigilia acumuladas. En el modelo, la presión al sueño aumenta de manera sostenida durante la vigilia y disminuye durante el sueño NMOR. En el humano la vigilia diurna acumula presión al sueño la cual tiende a su máximo hacia el final del día. Durante la noche el SOL, que se concentra al inicio de la fase de reposo, hace caer la presión al sueño, de tal forma que al final del reposo nocturno la presión al sueño es mínima. Experimentalmente es posible generar una hipersomnolencia de rebote, que es definida como el intervalo de sueño compensatorio que ocurre después de una vigilia forzada obtenida mediante la privación total de sueño. Ésta se caracteriza por una disminución dramática de la latencia al sueño (tiempo de entrada al sueño), incremento en la consolidación del sueño NMOR (ausencia de interrupciones espontáneas del sueño), aumento del umbral de despertar (energía necesaria para sacar al sujeto del sueño) e incremento en el poder espectral de ondas lentas en el EEG del sueño NMOR, es decir, aumento de la etapa N3 o SOL. El SOL es denominado coloquialmente sueño profundo o reparador porque es más difícil despertar a una persona en SOL que desde N1 o N2 y porque existe una relación directa entre la cantidad SOL y la sensación de reparación al momento de despertar. Lo anterior ha sido cuantificado midiendo la mejora en el rendimiento psicomotor frente a dosis crecientes de SOL nocturno⁽¹³⁾.

El sustrato neurobiológico de los mecanismos homeostáticos del dormir es desconocido, no existiendo evidencias que vinculen causalmente la actividad de alguna estructura, circuito o sistema de neurotransmisores con los procesos homeostáticos del dormir. Sin embargo, fenomenológicamente se ha descrito, manipulado y modelado la repuesta del sueño frente a la privación. Los dos tipos de sueño responden homeostáticamente⁽¹⁴⁾. En el humano la regulación homeostática del sueño MOR sólo se hace manifiesta en experimentos de privación de sueño de largo plazo. En modelos animales, el rebote compensatorio de sueño MOR es completo⁽¹⁵⁾ y se concentra en las horas inmediatamente consecutivas a la privación de sueño, siendo la eficacia compensatoria del rebote del sueño MOR función de la hora del día. En el humano, el rebote de sueño MOR es más completo cuando el sueño de recuperación coincide con el horario de reposo nocturno⁽¹⁶⁾.

RELEVANCIA Y ÁMBITOS DE APLICABILIDAD DE LOS CONCEPTOS DE CRONOBIOLOGÍA DEL SUEÑO

El modelo de los dos procesos predice que toda situación, patología o procedimiento terapéutico que interfiera con la expresión fisiológica del sueño tendrá repercusiones en el estado general del sujeto, siendo la más llamativa la somnolencia excesiva diurna típica del insomnio, la apnea obstructiva del sueño o el uso de fármacos hipnóticos⁽⁶⁾. Una pregunta relevante es el por qué es necesario preservar el dormir en sus aspectos cualitativos y cuantitati-

vos. Una fuerte línea argumental se sostiene en la demostración de que durante el sueño ocurren procesos de consolidación de memorias declarativas y no-declarativas⁽¹⁷⁾. A nivel celular existe evidencia de refuerzo de procesos de plasticidad sináptica durante el dormir⁽¹⁸⁾ que podrían explicarse por el *replay* o reactivación durante el dormir de los circuitos que se fueron activados en la vigilia inmediatamente precedente⁽¹⁹⁾. Otras líneas potentes han logrado encontrar evidencias de que la respuesta homeostática del dormir tiene impacto en procesos más generales de integración y control fisiológico como el de la respuesta inmune⁽²⁰⁾.

Hoy existen métodos de análisis que entregan información relevante respecto de la indemnidad de los mecanismos de control del sueño, desarrollados en el contexto de la digitalización del polisomnograma. Son herramientas que permiten realizar un análisis detallado de la señal del EEG con una alta resolución temporal y espacial, evaluando cuantitativamente la disrupción en la arquitectura del dormir producida por una perturbación o condición clínica, por ejemplo, una patología primaria o secundaria del dormir. De la misma manera pueden evaluar la eficiencia de la respuesta homeostática del dormir o de una estrategia terapéutica, por ejemplo, farmacológica. Estas técnicas, que por el momento se emplean cotidianamente en el ámbito de la investigación biomédica en modelos animales y humanos⁽¹⁾, se espera que en los próximos años se incorporen a la electrofisiología clínica del dormir⁽²¹⁾.

AGRADECIMIENTOS

Fondecyt 1100245. Javiera Castro es becaria de CONICYT. Danay Espinoza es becaria de la Fundación Guillermo Puelma.

REFERENCIAS

1. Vivaldi EA, Bassi A, Estrada J, Garrido I, Díaz J, Ocampo-Garcés A. On-line analysis of biosignals for the automation of total and specific sleep deprivation in the rat. *Biol Res* 2008;41:439-52.
2. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M *et al.* The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007;3:121-31.
3. Llinás RR, Paré D. Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience* 1991;44:521-35.
4. Bassi A, Vivaldi EA, Ocampo-Garcés A. The time course of the probability of transition into and out of REM sleep. *Sleep* 2009;32:655-69.
5. Barbato G, Wehr TA. Homeostatic regulation of REM sleep in humans during extended sleep. *Sleep* 1998;21:267-76.
6. Achermann P, Borbély AA. Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol* 1987;6:203-10.
7. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262:679-85.
8. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-31.
9. Torterolo P, Vanini G. New concepts in relation to generating and maintaining arousal. *Rev Neurol* 2010;50:747-58.
10. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:591-605.
11. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010;90:1063-102.
12. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
13. Van Dongen HP, Dinges DF. Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep-wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *J Sleep Res* 2003;12:181-7.
14. Ocampo-Garcés A, Molina E, Rodríguez A, Vivaldi EA. Homeostasis of REM sleep after total and selective sleep deprivation in the rat. *J Neurophysiol* 2000;84:2699-702.
15. Amici R, Cerri M, Ocampo-Garcés A, Baracchi F, Dentico D, Jones CA *et al.* Cold exposure and sleep in the rat: REM sleep homeostasis and body size. *Sleep* 2008;3:708-15.
16. Werth E, Cote KA, Gallmann E, Borbély AA, Achermann P. Selective REM sleep deprivation during daytime I. Time course of interventions and recovery sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R521-6.
17. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114-26.
18. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006;10:49-62.

19. Pennartz CM, Uylings HB, Barnes CA, McNaughton BL. Memory reactivation and consolidation during sleep: from cellular mechanisms to human performance. *Prog Brain Res* 2002;138:143-66.
20. Lorton D, Lubahn CL, Estus C, Millar BA, Carter JL, Wood CA *et al.* Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:357-74.
21. Penzel T, Hirshkowitz M, Harsh J, Chervin RD, Butkov N, Kryger M *et al.* Digital analysis and technical specifications. *J Clin Sleep Med* 2007;3:109-20.

CORRESPONDENCIA

Dr. Adrián Ocampo-Garcés
Programa de Fisiología y Biofísica,
Instituto de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Independencia, Santiago
Fono: 978 6423
Fax: 777 6916
E-mail: aocampo@med.uchile.cl

