
Capítulo 4: Sueño y ritmos biológicos

Voy a comenzar este capítulo como suele hacer el libro, describiendo un caso pertinente para el tema y que además conozco bien: el mío propio

Siempre he sido muy dormilona: para estar bien necesito dormir al menos 9 horas más una hora de siesta que para mí es “sagrada”. Me encanta dormir. Pero hubo un tiempo en que no me encantaba, de hecho me aterrizzaba. A la edad de 12 o 13 años y coincidiendo con mis primeras menstruaciones comencé a tener unas experiencias muy desagradables cuando estaba a punto de despertarme. Muchas veces me despertaba (mi conciencia era de vigilia) pero no podía moverme en absoluto. A veces estos sueños de no moverme se repetían una y otra vez uno dentro de otro como muñecas rusas hasta que al fin “despertaba” realmente. También me sucedían fenómenos extraños: sentía que mi cuerpo vibraba o que “levitaba” o veía sombras o luces. A veces oía ruidos extraños como de radio encendida o escuchaba música o voces ininteligibles. Uno de esos “sueños” en especial (que aún se repite de vez en cuando) me resultaba especialmente angustioso y desagradable: es una vibración dentro de mi cabeza que va subiendo en intensidad, hasta parecerme que la cabeza me va a estallar. Antes de que el volumen sea insoportable me despierto (aunque realmente esto es inexacto, porque mientras estoy teniendo esta experiencia lo percibo como si estuviera despierta). Para una niña estas sensaciones son muy angustiosas y realmente pensaba que me estaba volviendo loca o que sería cosa de espíritus. Por suerte estas pesadillas (la verdad es que son más bien alucinaciones) fueron disminuyendo en frecuencia y hoy por hoy son bastante esporádicas

Como he dicho, soy dormilona, pero mi somnolencia por lo general está en los límites que os cuento (necesito dormir unas 10 horas para estar a pleno rendimiento). Sin embargo, coincidiendo con que empecé a tomar la píldora anticonceptiva, mi sueño empezó a empeorar de modo alarmante: estaba cansada casi continuamente, a veces me costaba hasta mantener los ojos abiertos, sentía que me dormía de pie, vaya: me dormía en el metro y me pasaba de parada ¡Una vez me dormí mientras estaba hablando con mi novio en el coche! De repente un día me desplomé en plena calle. Todos los músculos se ablandaron y ¡plof!, al suelo: estaba consciente pero no podía moverme. Por supuesto me asuste mucho (y todos a mi alrededor), alguna de las personas que había en la calle llamó a una ambulancia y me llevaron al hospital. Tras hacerme algunas pruebas para descartar otras enfermedades me enviaron al laboratorio de sueño me monitorizaron mientras dormía una noche completa (polisomnografía) y cinco siestas cortas a la mañana siguiente (test de latencias múltiples). Me dieron el diagnóstico: narcolepsia cataplejía en grado severo. El neurólogo me mostró el hipnograma y había vigilia directamente seguida de sueño REM en la prueba nocturna y episodios de sueño REM en cada una de las cinco siestas (y eso que solo eran de 20 minutos). El diagnóstico fue un alivio para mí y mi familia, por fin todo encajaba: el exceso de sueño, las caídas y hasta esas horribles pesadillas tenían al fin explicación. Me recetaron medicamentos para controlar el sueño diurno, al principio rubifen (es similar a una anfetamina) y luego modiodal cuyo principio activo es modafinilo (con este medicamento podía controlar el sueño durante el día muy bien) Para las caídas (cataplejías) me dieron antidepresivos y aunque fui cambiando de uno a otro antidepresivo, desgraciadamente la cataplejía en mi caso era muy difícil de controlar. Me desplomaba y además me desplomaba muy a menudo y no en respuesta a emociones fuertes como suele ser habitual, sino simplemente sin más: me caía al suelo a veces hasta 3 o 4 veces al día, en cualquier situación. Esto era muy incapacitante, realmente me impedía hacer vida normal y dada la gravedad de las cataplejías mi neurólogo solicitó para mí terapia hospitalaria con Xyrem, antes de la cual me hice una prueba genética para acompañarla al informe (allí se vio que efectivamente tengo el gen de la narcolepsia) Pero entonces, antes de que el hospital aprobara el tratamiento con Xyrem pasó algo extraordinario y maravilloso. Decidí por motivos personales dejar de tomar la píldora y ¡La cataplejía desapareció! Cuando le conté a mi neurólogo que ya no me desplomaba no se lo podía creer: de hecho me volví a hacer las pruebas del sueño y los resultados fueron muy positivos: menos episodios de sueño REM y arquitectura del sueño mejor conservada: diagnóstico de narcolepsia leve (en realidad conservo el diagnóstico de narcolepsia por el gen y las ocasionales alucinaciones hipnagógicas pero los resultados de la prueba de sueño eran compatibles con una simple hipersomnía). Actualmente he vuelto a dormir como solía, que es bastante (unas 10 horas al día), tengo alucinaciones hipnagógicas de manera esporádica pero no muy frecuentemente. No tomo medicación. Las cataplejías no han vuelto a aparecer. Mi neurólogo dice que no se puede “asegurar” que la píldora tenga algo que ver en la aparición de cataplejías y el empeoramiento de los episodios de sueño (pero tampoco niega la posible influencia), de hecho empeoré al empezar a tomarla y mejoré al dejarla, lo cual me hace pensar que posiblemente algo tenga que ver...para comprobarlo tendría que hacer un ensayo clínico controlado a ver qué pasa. Mi neurólogo lo sugirió tímidamente pero por supuesto ¡No pienso hacerlo!

ARQUITECTURA DEL SUEÑO

El sueño es una conducta que implica una determinada fisiología. En el laboratorio del sueño los técnicos te preparan para registrar los parámetros electrofisiológicos del sueño. Te pegan electrodos a la cabeza para registrar las ondas cerebrales mediante EEG. También te colocan electrodos en barbilla y ojos para registrar la actividad ocular y muscular mediante un electroculograma (EOG) y un electromiograma (EMG) respectivamente. Además te colocan un dispositivo para recordar que en el pulgar izquierdo a través del cual miden la cantidad de oxígeno en sangre y uno en el pecho para medir la actividad del corazón. Luego es tu tarea disponerte a dormir con tanto trasto...A continuación describiremos las fases del sueño "normal":

Vigilia: No es una fase del sueño propiamente dicha, pero es el estado de partida. Durante la vigilia tenemos dos clases de ondas cerebrales. Las ondas **beta** producen un campo electromagnético con una frecuencia comprendida entre 13 y 30 Hz (vibraciones por segundo). Se registran cuando la persona se encuentra despierta y en plena actividad mental, con muchos circuitos trabajando simultáneamente. Como consecuencia de esto, la actividad beta es *asincrónica* (irregular). Las ondas **alfa** tienen una frecuencia de 8 –12 Hz y están asociadas con estados de relajación. Se registran especialmente cuando la persona está con los ojos cerrados y momentos antes de dormirse.

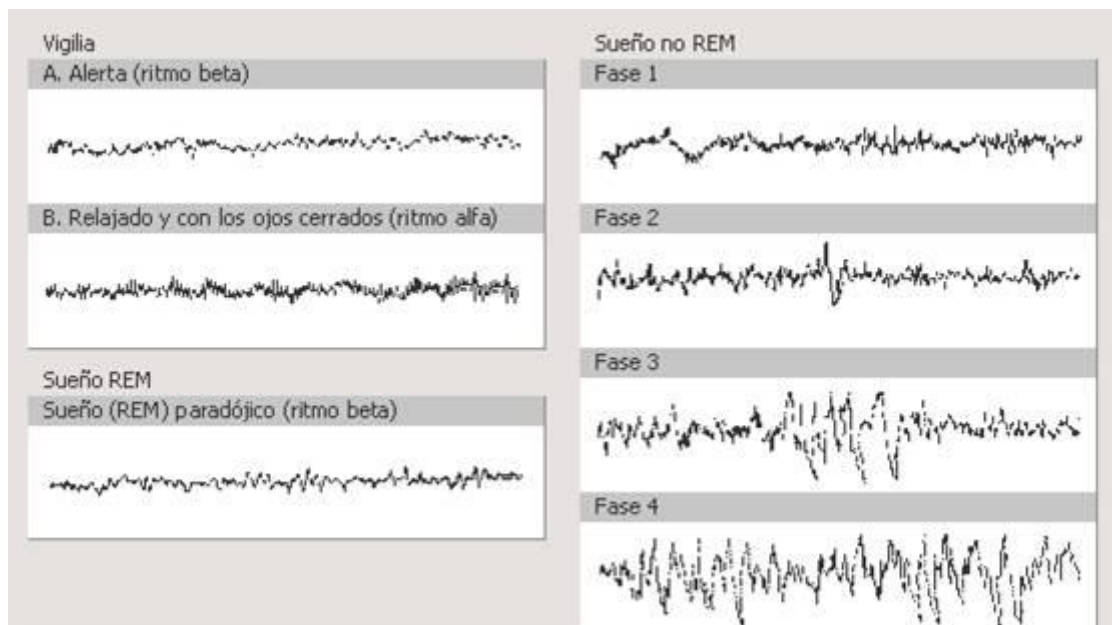
Fase 1: La fase 1 podemos considerarla de adormecimiento. Empiezan a aparecer de vez en cuando ondas **theta** con una frecuencia de 3,5-7,5 hz, lo que indica que la descarga de neuronas del neocortex se va haciendo más sincronizada

Fase 2: Al cabo de unos 10 minutos de adormecimiento, se entra en fase 2 del sueño, en la cual el EEG es en general irregular, incluyendo periodos de actividad theta, *spindles* del sueño y **complejos k**. Los spindles son breves salvas de ondas de 12 a 14 hz que ocurren de 2 a 5 veces por minuto durante las fases 1 a 4 del sueño REM. Los complejos K aparecen en esta fase y son característicos de ella. Son ondas lentas y de gran amplitud que se dan espontáneamente aproximadamente una vez por minuto, aunque también pueden provocarse por un ruido inesperado, lo que ha llevado a los investigadores a pensar que podrían representar un mecanismo de inhibición para proteger del despertar al durmiente. Esta fase dura unos 15 minutos y aunque la persona está completamente dormida, si se le despierta, puede sentir subjetivamente que ha estado despierto todo el tiempo

Fases 3 y 4: Ambas fases se caracterizan por la presencia de ondas **delta** (de amplitud menor de 3,5 hz) que constituyen en torno al 20%- 50% de la actividad EEG, en la fase 3 y más del 50% en la fase 4. A estas dos fases se las conoce conjuntamente con el nombre de sueño de ondas lentas (SOL). La particularidad más importante de la actividad de ondas lentas consiste en oscilaciones muy sincronizadas de gran amplitud y con una frecuencia ligeramente menor a 1 hz. Cada oscilación consta de una sola onda bifásica. En la fase **descendente** de la onda, las neuronas corticales están en reposo, hiperpolarizadas y no descargan, en la fase **ascendente** de la onda, las neuronas corticales descargan brevemente con una frecuencia alta. Intercalados y

sincronizados con las ondas lentas pueden aparecer de forma esporádica complejos k y spindles del sueño.

Sueño REM: Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño y unos 45 minutos después de iniciada la fase 4, aparece el sueño REM (de las siglas inglesas rapid eyes movement, también llamado sueño MOR o de movimientos oculares rápidos). Durante esta fase del sueño se presenta la mayor frecuencia e intensidad de las llamadas ensoñaciones (sueños, escenas oníricas). Los ojos se mueven rápidamente y la actividad de las ondas cerebrales se asemeja a la de la fase 1 del sueño. Sin embargo, aunque la actividad cerebral es intensa se da una casi total pérdida del tono muscular, con inhibición de neuronas motoras, exceptuando las que controlan la respiración y el movimiento de los ojos y los sujetos están prácticamente paralizados (se cree que para proteger al sujeto de que al recrear los movimientos de los ensueños pueda hacerse daño). En esta etapa se presenta sueño más ligero que en la fase anterior; los individuos a quienes se despierta durante el sueño MOR se sienten en estado de alerta y descansados. Durante el sueño MOR se producen erecciones del pene y secreciones vaginales, al margen del contenido del ensueño; la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria son irregulares, y de nuevo similares a las del resto del día, y la temperatura corporal no está bien regulada y se aproxima a la temperatura ambiente.



Un ciclo completo de sueño con sus cinco estadios comprende unos 90 minutos de sueño no REM más unos 20 o 30 minutos de sueño REM. En una noche normal se darán unos 4 o 5 ciclos completos con esta estructura. Este patrón cíclico está controlado por un reloj cerebral del que hablaremos más tarde y que también regula el ciclo de actividad que se produce durante la vigilia.

Aunque nos parece que durante el sueño entramos en un estado de inconsciencia profunda esto no es del todo así. Es cierto que estamos desconectados del entorno en mayor o menor grado, sobretodo en el sueño de ondas lentas y que la actividad mental es cualitativamente diferente de la de vigilia, pero existe. Por ejemplo, durante el sueño REM, la actividad de la corteza prefrontal que se ocupa de la planificación y

control de la conducta, la organización temporal de los acontecimientos, la responsabilidad social y la capacidad de diferenciar entre imaginación y realidad, es baja, así como la de la corteza visual primaria, ya que pocos estímulos podemos visuales podemos recibir con los ojos cerrados. Sin embargo, la corteza de asociación está muy activa, lo que refleja las vistosas alucinaciones que estamos teniendo cuando soñamos. Por cierto, a no ser que tengamos un sueño lúcido, nuestro yo del sueño no suele darse cuenta de que está soñando y ello a pesar de las inverosímiles situaciones que se dan en los sueños. Por otra parte nuestro yo soñante tampoco parece comportarse en todas las situaciones tal y como lo haríamos nosotros en vigilia ¿tendrá algo que ver en ello la baja activación de la corteza prefrontal, que algunos investigadores suponen la sede de la personalidad social? Cuando estamos soñando y corremos, se activan las zonas motoras correspondientes o las áreas gustativas si estamos saboreando algo. Como todos sabemos, cuando soñamos experimentamos sensaciones y emociones como si fueran reales. El extraño fenómeno de los sueños (y no digamos las alucinaciones hipnagógicas) nos muestra con claridad que las fronteras entre percepción real e imaginación no son tan claras e inamovibles para nuestro cerebro.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Insomnio

El insomnio es un grave problema para la salud pública que afecta de manera crónica en torno a un 9% de la población, y, si contamos a quienes lo sufren esporádicamente la cifra se dispara hasta el 25%. Definir lo que es y no es insomnio presenta algunos problemas, en concreto porque no todo el mundo necesita dormir lo mismo. Hay corto-durmientes que se sienten despejados durmiendo 5 horas y largo-durmientes, que necesitan dormir 10 o más para sentirse descansados. Por otra parte se ha presentado la necesidad de establecer diagnósticos más seguros, es decir diagnosticar el insomnio en el laboratorio de sueño y no como hasta ahora, basándose en el testimonio subjetivo del paciente, que en muchas ocasiones subestima lo que duerme realmente, y pueden influir en su percepción variables como la personalidad, el grado de estrés etc... ¿Por qué es necesario un diagnóstico más fiable? debido a que los fármacos hipnóticos no son inocuos precisamente, dejan “resaca” y embotamiento al día siguiente, con lo cual alguien que duerme suficientemente no debería tomarlos, ya que puede ser peor el remedio que la enfermedad, además son medicamentos que pueden provocar dependencia.

Apnea del sueño

Determinados trastornos, como el síndrome de las piernas inquietas que podéis ver aquí: <http://www.youtube.com/watch?v=OrtlVgTON0Y&feature=related> o la apnea del sueño pueden provocar insomnio, aunque son entidades clínicas por derecho propio. En la apnea del sueño a la persona le cuesta respirar, casi siempre debido a una obstrucción de las vías respiratorias. Cuando el nivel de dióxido de carbono asciende, determinados quimiorreceptores lo detectan. La persona despierta y toma aire, con lo que el nivel de oxígeno vuelve a ser el normal. Si esto sucede muy a menudo, la

persona no descansa bien y presenta somnolencia durante el día. La obstrucción de las vías respiratorias se puede solucionar mediante intervención quirúrgica o colocando al paciente un dispositivo para proporcionarle aire a presión.

Narcolepsia

Al principio del capítulo os he hablado de la narcolepsia y sus cuatro síntomas característicos (no todos los pacientes presentan la tétrada sintomática): crisis de sueño durante el día, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

La cataplejía se produce porque la caída de tono muscular propia del sueño REM irrumpe en vigilia. Las parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas se producen en un estado intermedio entre el sueño REM y la vigilia. Las crisis de sueño se producen, por último, debido a un fenómeno que puede resultar paradójico: se suele ver a los pacientes con narcolepsia como dormilones empedernidos, pero presentan tanta somnolencia porque en realidad no descansan bien. Su arquitectura de sueño está profundamente alterada y fragmentada, en especial porque pueden pasar directamente del sueño ligero de las primeras etapas al sueño REM, sin que se produzcan las fases de sueño de ondas lentas, por lo que su sueño no es tan reparador como el sueño normal.

Pero ¿por qué se da la narcolepsia? Es un defecto genético y hereditario, debido a la mutación de un gen del cromosoma 6. Como muchos trastornos genéticos tener el gen implica vulnerabilidad, pero la narcolepsia está muy influida también por factores ambientales. Estudios experimentales sobre la narcolepsia canina han permitido averiguar que la causa de narcolepsia en perros se debe a un gen que codifica uno de los dos receptores del neurotransmisor orexina (también llamado hipocretina): el receptor B. Al parecer la falta de este receptor impide la circulación normal de hipocretina lo cual produce los síntomas de la narcolepsia. Los somas de las neuronas hipocretinérgicas están en el hipotálamo lateral y las funciones de este neurotransmisor peptídico están relacionadas con el control de la ingesta y el metabolismo, además de ser importantes como hemos visto en la regulación del sueño-vigilia.

Estudios posteriores de mutación dirigida con ratones knock-out e inyectando toxinas que eliminaban selectivamente las neuronas hipocretinérgicas han dado como resultado la inducción experimental de narcolepsia.

Si analizamos el líquido cefalorraquídeo de sujetos humanos con narcolepsia, en la mayoría de los casos la narcolepsia se debe a la mutación de un gen que provoca que el sistema inmunitario ataque y destruya las neuronas orexinérgicas, lo que casi siempre sucede en la adolescencia, cuando empiezan a manifestarse los primeros síntomas. La narcolepsia en estos casos es una enfermedad genética autoinmune. En unos pocos casos el gen que muta es el que codifica el receptor B de la orexina (el mismo gen que produce la narcolepsia canina). Se ha documentado el caso de un bebe con narcolepsia que presentaba directamente la mutación en el gen que produce la orexina, no siendo necesaria en este caso la intermediación del sistema inmune para

eliminar estas células y producir los síntomas, porque desde un principio estas no existían . Por último también se ha documentado el caso de un paciente que presentó narcolepsia cuando un accidente cerebrovascular le afectó el hipotálamo, dañando sus neuronas orexinérgicas.

En cuanto a los tratamientos actuales para la narcolepsia, las crisis de sueño pueden disminuir con estimulantes como el metilfenidato, un agonista de las catecolaminas o el más reciente modafinilo, un fármaco también estimulante cuya acción no se conoce bien por el momento (este último medicamento, según mi experiencia reduce las crisis de sueño mejor mucho que los que imitan la acción de las catecolaminas y además no tiene síntomas secundarios de tipo taquicardias o elevación de la presión sanguínea)

Para los fenómenos de intromisión del sueño REM en vigilia: cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis se suelen utilizar antidepressivos, que favorecen la actividad serotoninérgica y adrenérgica (como recordaremos esta actividad inhibe el sueño REM). Últimamente se ha probado el oxibato de sodio (Xyrem). El Xyrem parece ser que funciona muy bien para la cataplejía, pero es una droga muy potente. En usos "recreativos" se la conoce como GHB o éxtasis líquido, puede provocar efectos tan dramáticos como alucinaciones, coma e incluso la muerte. Aunque en dosis terapéuticas mi neurólogo me aseguró que no había peligro y para la cataplejía es muy efectivo, me considero muy afortunada de haberme librado de mis cataplejías y de no tener que usar Xyrem para tratarlas.

Si queréis saber algo más de la narcolepsia os recomiendo este documental: <http://www.youtube.com/watch?v=U9eSwOELS0w>

Trastorno de conducta durante el sueño REM

Al contrario de lo que sucede en la cataplejía, en la cual la parálisis del sueño REM se introduce en vigilia, aquí los movimientos propios de la vigilia se introducen en el sueño REM ya que no se produce la pérdida de tono muscular propia de esta etapa. La persona representa los movimientos de sus sueños, en ocasiones con gran violencia, rompiendo objetos y pudiendo hacerse daño. Es un trastorno neurodegenerativo, que parece tener un cierto componente genético. A veces se asocia con otros trastornos neurodegenerativos como el párkinson o la atrofia multiorgánica. Estos trastornos se conocen como alfa- sinucleidopatías, ya que implican una proteína alfa-sinucleica en las neuronas en degeneración. Este trastorno también puede deberse a daño cerebral en los circuitos troncoencefálicos que controlan el sueño REM.

Trastornos asociados al sueño de ondas lentas

Determinados trastornos como el sonambulismo, la enuresis (mojar la cama) o los terrores nocturnos están asociados a la fase SOL. Casi todos estos trastornos suelen darse en la infancia y remiten espontáneamente cuando el niño madura. La enuresis puede controlarse mediante métodos de entrenamiento y mediante un timbre que avisa al sujeto despertándole cuando se presentan las primeras gotas de orina. En

cuanto al sonambulismo hay que tener en cuenta que el sujeto no está representando un sueño ya que este trastorno se asocia a las fases de ondas lentas, no a la fase de sueño REM. Cuando el sonambulismo se mantiene en la edad adulta parece tener un componente genético. Los terrores nocturnos se manifiestan por gritos, temblores y en general ningún recuerdo posterior de lo que ha provocado el terror.

Trastornos de ingesta asociado al sueño

Una variante del sonambulismo consiste en comer mientras el sujeto está dormido. Esta conducta puede reducirse con agonistas dopaminérgicos o con ansiolíticos, sin embargo parece que ciertos medicamentos usados para tratar el insomnio la fomentan. El hecho de que se dé un aumento de incidencia de la ingesta nocturna entre familiares sugiere que podría haber un componente genético

¿POR QUÉ DORMIMOS?

El sueño es un fenómeno universal entre los vertebrados. Esta universalidad nos lleva a pensar que es una necesidad básica, como comer o beber. De hecho una persona puede negarse a comer hasta la muerte, pero ni los más estoicos pueden “suicidarse” negándose a dormir, el sueño sobrevendrá, tarde o temprano (más adelante veremos una dramática excepción). Los peces y anfibios entran en periodos de inactividad, los reptiles duermen, los mamíferos y aves no solamente duermen sino que también sueñan (o al menos, entran en fase REM, con atonía muscular, movimientos oculares rápidos y signos de desincronización cortical). Por supuesto, las especies adaptan el sueño a sus características: los flamencos, que duermen sobre una pata, no pierden el tono muscular en esa pata durante el sueño REM, además mientras algunos, como las marmotas, duermen mucho, otros como el antílope duermen muy poco. Que el sueño no es un mecanismo simplemente adaptativo, sino esencial, lo demuestra el hecho de que se mantenga en especies que estarían mejor sin él. El delfín del índico es ciego, probablemente porque en su medio de aguas turbias de poco le sirve la visión. Nunca deja de nadar, y a pesar de los peligros que suponen para él escollos y detritos que se interceptan en su camino, duerme unas 7 horas al día en breves “siestas” de 4 a 60 segundos. Otros mamíferos, como el delfín morro de botella han conseguido que sus hemisferios cerebrales duerman por turnos, presentándose el sueño de ondas lentas de manera independiente en cada hemisferio. Para ver hasta qué punto es importante dormir, veamos que sucede si no lo hacemos.

Efectos de la privación de sueño

En 1964 al adolescente estadounidense de 17 años Randy Gardner se le ocurrió la peregrina idea de entrar en el Guinness de los records manteniéndose el máximo tiempo posible sin dormir. Logró mantenerse despierto durante 11 días aunque en el proceso presentó por supuesto problemas de memoria y concentración, dolores de cabeza, irritabilidad y finalmente alucinaciones y estados delirantes tales como creerse un famoso jugador de fútbol americano o ver un bosque extendiéndose a través del dormitorio.

Los investigadores han realizado diversos estudios induciendo privación de sueño pero a pesar de que venimos diciendo que el sueño cumple una función esencial, los resultados no han sido tan reveladores como cabía esperar. Desde un punto de vista intuitivo podemos pensar que el sueño sirve para que el cuerpo descanse de la actividad del día. Esto nos lleva a inferir que deberíamos dormir más después de un día de intenso ejercicio físico que después de estar, por ejemplo, en la oficina. Sin embargo, los investigadores han constatado que el sueño de ondas lentas y el sueño REM no difieren entre sujetos sanos que han estado seis semanas descansando en camas de hospital, y sujetos que han desarrollado una actividad física normal. Asimismo personas parapléjicas totalmente inmobilizadas solo presentan una ligerísima disminución del sueño de ondas lentas en comparación con las personas activas. Además, tras sufrir privación de sueño, la capacidad de los individuos de realizar ejercicio físico se mantiene relativamente bien. Así pues, aunque indudablemente el cuerpo reposa cuando dormimos, la función principal del sueño no parece ser el descanso del cuerpo.

Si investigamos los efectos de la privación del sueño respecto a las capacidades cognitivas los resultados son más concluyentes (de hecho, la privación de sueño se ha utilizado como forma de tortura, con intención de causar daño psicológico a los prisioneros). Cualquiera que haya tenido que pasar una noche sin dormir sabe que a la mañana siguiente le cuesta concentrarse, está irritable y siente malestar. Si pasamos más tiempo sin dormir empezaran las distorsiones perceptivas e incluso las alucinaciones. Cuando se permite a los sujetos recuperar el sueño perdido, lo hacen, pero selectivamente. El adolescente Randy, del que hemos hablado anteriormente durmió 15 horas la primera noche después de su “hazaña”, y se despertó sintiéndose bien. La segunda noche durmió unas 10 horas y la tercera unas 9, pero lo curioso es que no todas las fases se recuperaron por igual: solo recupero un 7% de sueño ligero (fases 1 y 2) casi el 70% del SOL y más del 50% del REM; parece claro que el sueño se recupera de forma selectiva y que estas fases son las más importantes. Durante el SOL se presenta el nivel más bajo de actividad metabólica y flujo sanguíneo cerebral precisamente en aquellas zonas más activas durante la vigilia; parece como si las presencia de ondas delta en una determinada región indicara que esta zona esta “descansando”. Además durante esta fase el sujeto aparece bastante aislado al mundo exterior y si se le despierta parece confuso y aturdido, como si su cerebro estuviese aún “desconectado”. Estudios en los que se induce a los sujetos a realizar determinada tarea mental antes de dormir demuestran que la zona concreta implicada en la realización de dicha tarea presenta más sueño de ondas lentas. Por el contrario si se induce al sujeto a realizar menos actividad en determinada zona, inmovilizándole el brazo, por ejemplo, las zonas del neocortex que reciben información somato-sensitiva de dicho brazo presentan menos sueño de ondas lentas. Si se induce a los sujetos a realizar múltiple y variada actividad mental, al contrario de lo que ocurría con la actividad física, los sujetos presentarán mayor cantidad de sueño de ondas lentas.

La alta actividad metabólica durante la vigilia genera productos de desecho. Uno de estos productos son los radicales libres. Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado en capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos.

Estos radicales recorren nuestro organismo intentando robar un electrón de las moléculas estables, con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido robar el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre, por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células (estos pequeños átomos son responsables en parte del proceso de envejecimiento)

Pues bien, parece ser que durante el sueño de ondas lentas, la disminución del metabolismo permite que los mecanismos de restauración de nuestras células destruyan los radicales libres impidiéndoles que provoquen esa reacción en cadena que hemos comentado antes, denominada estrés oxidativo.

En un estudio experimental se impidió dormir a unas ratitas con efectos dramáticos. Mientras los animales control (con los que se equiparó la cantidad de ejercicio realizado) se mantuvieron en perfecto estado de salud, las ratas insomnes dejaron de acicalarse la piel, perdieron la coordinación y la capacidad de regular la temperatura corporal. Aunque tenían una dieta hiper-calórica y comían mucho más de lo normal, su índice metabólico llegó a ser tan alto que seguían perdiendo peso. Finalmente las ratas entraron en coma y murieron pese a que no había signos de inflamación ni daño cerebral y los índices de hormonas del estrés no eran tan altos como para provocar la muerte.

También existe un caso entre los humanos, similar en cierto sentido al de estas ratas en que la privación de sueño es letal. Se trata de un trastorno neurodegenerativo que ocasiona daños en regiones del tálamo y que está relacionado con la enfermedad de Creufeldt-Jacob y la encefalopatía espongiiforme bovina (enfermedad de las vacas locas): el **insomnio familiar letal**. Esta enfermedad comienza con problemas de atención y memoria a los que sigue un estado de confusión semejante a un sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y endocrino, aumento de la temperatura corporal e insomnio. Los primeros signos de alteración son la disminución de los spindles y los complejos K. Finalmente el sueño de ondas lentas llega a desaparecer por completo y solo se mantienen breves periodos de sueño REM, sin atonía muscular. Los pacientes mueren en unos 12 meses. Se conoce el caso de un paciente que a base de medicamentos y tratamientos para dormir llegó a vivir un año más de lo esperado y con mejor calidad de vida, no obstante finalmente murió a causa de esta terrible enfermedad. Como dato extremadamente curioso de esta enfermedad quisiera contaros que se han registrado únicamente 100 casos en todo el mundo, de los cuales 40 son españoles, y 20 del País Vasco, un ejemplo dramático del efecto fundador que estudiamos en psicobiología. Aquí podéis ampliar un poco la información sobre esta extraña enfermedad: <http://www.rtve.es/noticias/20110318/casi-mitad-los-casos-insomnio-familiar-letal-concentran-espana/417848.shtml>

Funciones del sueño: desarrollo cerebral, aprendizaje y memoria

Ya hemos visto que el sueño permite descansar al cerebro y ayuda a eliminar residuos metabólicos. Estos efectos se dan principalmente durante el SOL, ya que durante el REM aumenta el metabolismo cerebral. ¿Para qué sirve entonces el sueño REM? Los investigadores han encontrado que cuanto más inmaduro es un encéfalo, más porcentaje de sueño REM presenta. Por ejemplo: los cerdos de guinea se las apañan muy bien al poco de nacer, pueden andar sobre sus patas en cuanto salen del vientre y tienen buenas garras y dientes; pasan alrededor de una hora en fase REM. Los bebés humanos sin embargo, debido a la neotenia que presentan y que mencionábamos en el capítulo 1, nacen con el encéfalo aún muy inmaduro y dependen de sus padres para todo. Una vez que se establece el sueño REM, unas 30 semanas tras la concepción, el bebé pasa en esta fase hasta el 70% de su sueño total. A los 6 meses la proporción ha descendido hasta un 30% y a los 8 años hasta un 22%, estabilizándose en la vida adulta en torno al 15%. Parece por lo tanto que el sueño REM tiene un papel importante en el desarrollo, en especial en los periodos críticos de la infancia temprana, pero también es importante en la edad adulta, como lo demuestra el efecto rebote, es decir el hecho de que si impedimos a las personas entrar en esta fase del sueño, cuando les permitamos dormir esta fase aumentará en frecuencia e intensidad para compensar la pérdida.

Los investigadores han sugerido que el sueño REM podría ayudar a consolidar la memoria a largo plazo. De hecho así lo revelan las investigaciones y han hallado que también la fase SOL consolida la memoria y el aprendizaje, si bien cada fase del sueño contribuye a un tipo específico de memoria. Veámoslo:

Fase SOL y memoria declarativa: La memoria declarativa incluye aquellos recuerdos de los que se puede hablar con la gente, tales como sucesos biográficos, orientaciones espaciales... Intuitivamente podríamos pensar que sería el sueño REM, con sus vistosas ensoñaciones el más implicado en este tipo de memoria, sin embargo es en la fase SOL donde parecen consolidarse los recuerdos declarativos. En un experimento se entrenó a los sujetos para que aprendieran a orientarse en una ciudad virtual. Utilizando registro mediante neuroimagen funcional, los investigadores vieron que se activaban las mismas zonas del hipocampo durante el aprendizaje de la tarea que durante el SOL, mientras que esta pauta no se encontró durante el REM. De modo que aunque no seamos conscientes de que está sucediendo durante el SOL, la neuroimagen funcional muestra que el cerebro parece estar “repasando” los aprendizajes del día.

Fase REM y memoria no declarativa: La memoria no declarativa se refiere a los aprendizajes prácticos y procedimentales: montar en bici, reconocer caras, lanzar y recoger una pelota... En un estudio los investigadores hicieron aprender a los sujetos una tarea no declarativa. Tras aprenderla a algunos se les permitió dormir una siesta de 90 minutos y a otros no. Controlaron mediante EEG si los sujetos que habían dormido presentaban sueño REM. Los resultados indican que al repetir la tarea horas después, los resultados de los sujetos que no habían dormido fueron peores, los de los sujetos que solo habían presentado sueño de ondas lentas fueron

aproximadamente iguales y los de los sujetos que habían presentado sueño REM fueron significativamente mejores.

Estos y otros muchos experimentos nos muestran el papel que tiene el sueño en el aprendizaje y la memoria. Aquí podéis ver un experimento en este sentido: http://www.dailymotion.com/video/x9a6bm_sueno-delta-y-aprendizaje_school

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

QUÍMICA DEL SUEÑO

Como hemos visto, después de sufrir por algún motivo privación del sueño, cuando tenemos la ocasión de recuperarnos, el cerebro regula esta recuperación priorizando el sueño REM y el de ondas lentas. Es como si el cerebro llevara la cuenta del sueño que “le debemos”, o más bien como si llevara dos cuentas independientes: una para el sueño REM y otra para el sueño de ondas lentas.

La hipótesis más sencilla para explicar esto es que en el cerebro se acumularía durante la vigilia una sustancia que induciría al sueño, cuando dormimos esta sustancia se degradaría para volver a empezar el ciclo al día siguiente. Lógicamente, cuanto menos dormimos más sustancia de este tipo se acumula, más deuda de sueño contraemos y más necesitamos dormir para recuperarnos

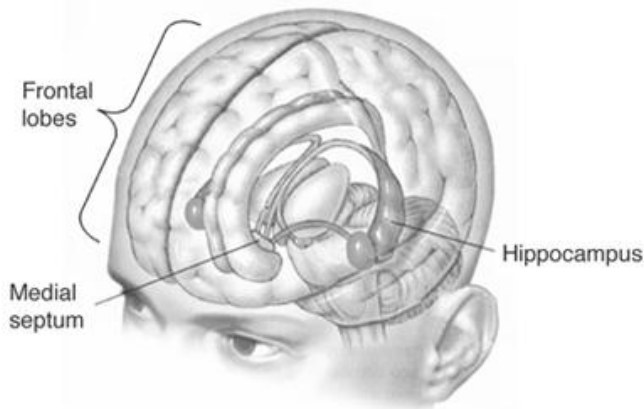
Si recordamos a los delfines morro de botella, cuyos hemisferios duermen por turnos, comprendemos que esta sustancia no se acumula en la circulación general, pues sería imposible que los hemisferios siguieran instrucciones tan precisas si así fuera. En efecto, se acumula en el cerebro y allí actúa. En el caso de los delfines morro de botella cada hemisferio contrae su propia deuda de sueño, de forma que si impedimos dormir a uno de los hemisferios, se recuperara selectivamente cuando tenga la ocasión.

Diversos investigadores han sugerido que la sustancia que se acumula en nuestro cerebro, induciéndonos al sueño, sería la **adenosina**: un neurotransmisor nucleósido derivado de la adenina. Parece ser que el mecanismo por el cual la adenosina induce al sueño es el siguiente: los astrocitos mantienen una reserva de glucógeno susceptible de convertirse en combustible en periodos de gran actividad cerebral. En consecuencia, una vigilia prolongada disminuye el glucógeno. Pero este “préstamo” de glucógeno se va acumulando en forma de “deuda” de adenosina, de modo que cuanto más glucógeno prestado, más adenosina acumulada. La adenosina inhibe la actividad cerebral e induce al sueño. La cafeína bloquea los receptores de adenosina y de este modo “engaña” a las neuronas haciéndoles creer que tienen menos “deuda” adenosinica de la que en realidad tienen. Cuando expliquemos el control neural del sueño veremos más detenidamente la función de la adenosina.

CONTROL NEURAL DE AROUSAL

Acetilcolina

Hay tres grupos de neuronas colinérgicas. Dos de ellos localizados en la protuberancia y en el prosencéfalo basal (grosso modo, en el tronco encefálico: en el puente y hacia el final del mesencéfalo) producen activación de la corteza cuando se estimulan. El tercero situado en el septum medial controla la activación del hipocampo

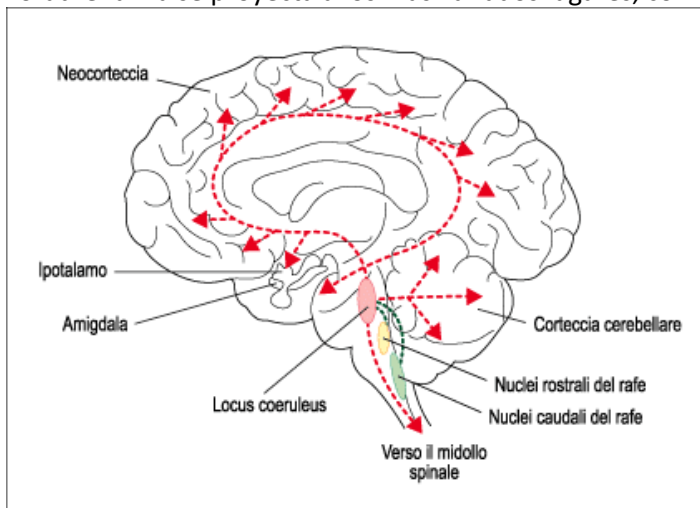


Básicamente los niveles de Ach son altos durante la vigilia y el sueño REM y bajos durante el sueño de ondas lentas. Si estimulamos eléctricamente o mediante fármacos agonistas colinérgicos la protuberancia dorsal, se activará el circuito que pasa por el prosencéfalo basal y se liberará acetilcolina en la corteza, activándose el cerebro. Por el contrario mediante fármacos inhibidores colinérgicos, se

bloquean los efectos activadores de la Ach.

Noradrenalina

El principal centro de producción de noradrenalina se encuentra en el locus coeruleus, situado en el puente, cerca del extremo rostral del cuarto ventrículo. Desde allí la noradrenalina se proyecta a los más variados lugares, como veis en la ilustración.



La actividad noradrenérgica está vinculada a la activación, siendo la frecuencia de descarga de estas neuronas alta durante la vigilia, baja durante el sueño de ondas lentas, y casi nula durante el sueño REM.

Este hecho y algunos experimentos que se han realizado con animales relacionados con la resolución de tareas, sugieren que la Na está relacionada con la capacidad de prestar atención a los estímulos del entorno.

Ya hemos visto que la cafeína "imita" a la adenosina, uniéndose a los receptores de esta y engañando a las células. Las anfetaminas hacen lo propio con la noradrenalina y la dopamina, por eso se las considera agonistas catecolaminérgicos.

Serotonina

La mayor parte de las neuronas serotoninérgicas, se sitúan en los núcleos del rafe (en la región bulbar y pontina de la formación reticular). Los axones de estas neuronas proyectan a muchas zonas del encéfalo entre ellas los núcleos basales, el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo y el neocortex. Si estimulamos los núcleos del rafe se produce activación motora y cortical, mientras que si los inhibimos, utilizando por ejemplo el químico PCPA, que impide la síntesis de serotonina, el arousal cortical desciende. Parece ser que las neuronas serotoninérgicas facilitan la activación incidiendo en los movimientos automáticos, como masticar o caminar. Sin embargo, cuando respondemos a un estímulo novedoso, la actividad serotoninérgica se reduce. Quizás la serotonina juegue un papel importante en facilitar la acción que se está llevando a cabo, suprimiendo en parte el procesamiento sensitivo para evitar que un exceso de información nos despiste de la tarea que tenemos entre manos. La actividad de las neuronas serotoninérgicas es máxima durante la vigilia, disminuye en el sueño de ondas lentas y se reduce prácticamente a cero durante el sueño REM.

Histamina

La histamina se sintetiza a partir de un aminoácido: la L-histina. Las células que la producen se sitúan en el núcleo tuberomamilar (que está en el hipotálamo, en la parte rostral de los cuerpos mamilares). Los axones de estas células se proyectan también a muchas partes entre ellas el hipotálamo, el tálamo, los núcleos basales y la corteza. Las proyecciones a la corteza aumentan directamente la activación cortical, mientras que las proyecciones subcorticales lo hacen indirectamente, al fomentar la liberación de acetilcolina en la corteza. La actividad de las neuronas histaminérgicas es alta en vigilia y baja durante el SOL y el REM. Los fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean sus receptores, como sucede con algunos antihistamínicos, producen somnolencia, mientras que los que fomentan su producción incrementan la vigilia.

Ratones Knock-out que presentan un bloqueo inducido en la síntesis de histamina, presentan una cantidad normal de sueño y vigilia, pero presentan menor nivel de arousal en situaciones que así lo requieren (por ejemplo los ratones control llevados a un ambiente nuevo tardaron en dormirse 3 horas, mientras que los knock-out se durmieron en unos minutos). Parece ser que las neuronas histaminérgicas, no responden a estímulos ambientales a no ser que estos requieran una atención evidente. Por lo que hemos visto hasta ahora, podemos apreciar que los distintos circuitos y neurotransmisores implicados en el nivel de arousal, están preparados para responder en situaciones y momentos diferentes.

Orexina

Las células que sintetizan orexina se encuentran en el hipotálamo lateral (por eso se conoce también a este neurotransmisor como *hipocretina*). Aunque solo hay unas 7000 neuronas orexinérgicas, estas proyectan a casi todo el cerebro, en especial a las regiones implicadas en la vigilia como el locus coeruleus, los núcleos del rafe o la región tuberomamilar. La orexina produce un efecto excitador en estas zonas, por tanto su frecuencia de descarga es alta durante la vigilia y baja cuando estamos relajados y durante el SOL y el REM.

CONTROL NEURAL DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS

Ya conocemos a los neurotransmisores responsables del arousal, pero ¿Qué mecanismo controla la actividad de las neuronas productoras de estos neurotransmisores haciendo que decaiga su actividad e induciéndonos al sueño?

El primer intento de responder a esta pregunta lo representan las observaciones del neurólogo vienes Constantin Von Economo. A principios del siglo XX, un tipo de encefalitis arrasaba Europa y América causando graves trastornos de sueño. Algunos pacientes que presentaban severa somnolencia tenían lesionada una zona en la confluencia del tronco y el prosencéfalo, lugar por donde atraviesan los axones de las neuronas responsables del arousal. Otros pacientes sin embargo tenían grandes dificultades para dormir. Estos pacientes tenían lesionada un área hipotalámica: el área preóptica. En esta área hay neuronas (llamémoslas neuronas del sueño) cuyos axones establecen sinapsis con las neuronas del arousal, inhibiendo su actividad.

Si lesionamos el área preóptica de la rata, esta presentará insomnio total, entrando en coma y muriendo en solo tres días. Si, por el contrario estimulamos eléctricamente esta área, provocaremos sueño.

La mayoría de las neuronas del sueño se localizan en el **área preóptica ventrolateral (APOvl)**, aunque unas pocas se sitúan en el **Núcleo preóptico mediano**. Las neuronas del sueño segregan el neurotransmisor inhibitor GABA y lo envían a través de sus axones a las neuronas orexinérgicas, histaminérgicas, colinérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. Al inhibir la actividad de estas neuronas, que como hemos visto, son responsables del arousal, se induce al sueño. Por su parte, las neuronas responsables del arousal a su vez inhiben a las neuronas del sueño, estableciéndose un circuito de inhibición mutua conocido como **mecanismo oscilador flip-flop**, que establece el ciclo de sueño-vigilia. Este mecanismo puede estar en uno de los 2 estados: encendido/apagado o vigilia/sueño.

Lo adaptativo, obviamente es estar en uno de estos dos estados. Sin embargo, en ocasiones el mecanismo flip-flop no funciona adecuadamente. Es lo que pasa, por ejemplo en el caso de la narcolepsia. Parece ser que las neuronas orexinérgicas contribuyen al buen calibrado del oscilador flip-flop vigilia-sueño y lo hacen estableciendo conexiones excitadoras con las neuronas de vigilia, es decir, las neuronas orexinérgicas fomentan que la actividad del oscilador se incline hacia la vigilia. Ratonos con una mutación dirigida contra el gen de la orexina presentan la misma *cantidad* relativa de los respectivos estados de vigilia o sueño, pero no la misma *calidad*, ya que las transiciones entre sueño y vigilia son mucho más habituales y los episodios de sueño de ondas lentas y de vigilia son muy breves, como sucede en el caso de la narcolepsia. Se ha ideado un fármaco, ensayado en ratas, que bloquea los receptores de orexina induciendo el sueño, lo cual aporta una prueba más de que la orexina favorece la vigilia. ¿Qué factores controlan la actividad de las neuronas orexinérgicas? La orexina es un péptido relacionado con el apetito. Cuando el animal tiene hambre, se ve impulsado a buscar comida (para lo cual es obvio que tiene que estar despierto) entonces se activan sus neuronas orexinérgicas. Cuando el animal está

saciado la actividad de estas neuronas se inhibe ¿será por eso que nos entra sueño después de una copiosa comida?

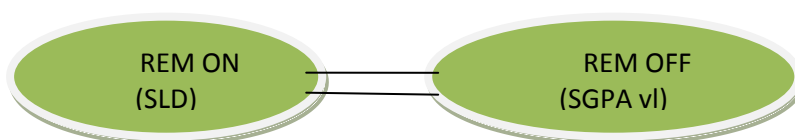
En la inactivación de las neuronas orexinérgicas también influye la adenosina. La adenosina induce a las neuronas de sueño del APOvl a activarse incrementando la somnolencia. Las neuronas orexinérgicas reciben un input inhibitor de APOvl, de modo que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina superan finalmente el input excitador que reciben las neuronas orexinérgicas, manifestándose el sueño (siempre que no tengamos demasiada hambre)

Un fenómeno curioso que se observa repetidamente es que el envejecimiento reduce el sueño. Las personas mayores presentan menor actividad de ondas delta y sueño frecuentemente interrumpido. Los investigadores han encontrado la misma cantidad de neuronas del sueño en animales jóvenes y viejos. Sin embargo cuando se les administra adenosina o un fármaco agonista de la misma a ratas viejas, los efectos sobre el sueño son menos pronunciados que en los animales jóvenes. Es posible que una reducción de los receptores de adenosina en el APOvl sean la causa de esta reducción de sensibilidad.

CONTROL NEURAL DEL SUEÑO REM

Se suele contraponer el estado de vigilia y el estado de sueño. En realidad sería más exacto hablar de tres estados: vigilia, sueño no REM y sueño REM. Del mismo modo que un mecanismo flip-flop controla cuando dormimos y cuando despertamos, otro mecanismo flip-flop controla cuando estamos en fase SOL o en fase REM.

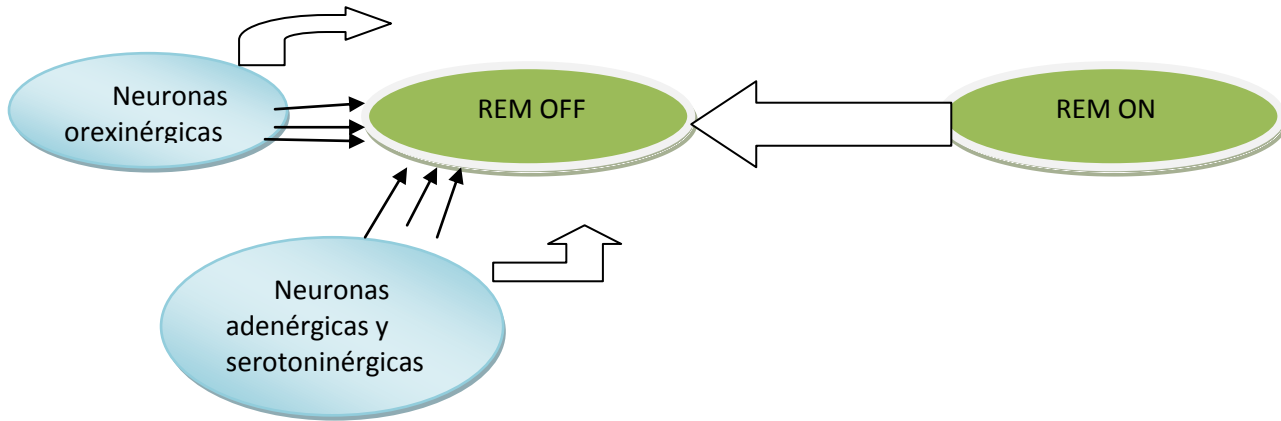
Vamos a intentar explicar el mecanismo flip-flop del sueño REM. En las ratas existe un área pontina, ventral al locus coeruleus llamada **núcleo sublateral dorsal (SLD)**. Para simplificar llamaremos a esta zona REM ON. En el mesencéfalo dorsal, se encuentra la complementaria zona REM OF, en la **sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl)**. Ambas zonas se inhiben mutuamente formando un circuito flip-flop. Si estimulamos con glutamato la zona REM ON inducimos sueño REM, mientras que si la inhibimos con GABA o fármacos agonistas lo alteramos. Viceversa ocurre con la zona REM OF: inhibirla aumenta el sueño REM y excitarla lo suprime.



Durante la vigilia, la zona REM OFF, recibe input excitadores de las neuronas orexinérgicas (y también de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas) que inclinan el flip-flop al estado OFF.

Cuando el flip-flop de sueño/vigilia se encuentra en estado sueño, todas estas influencias excitadoras cesan, de modo que al suprimirse el input excitador el flip-flop del sueño REM empieza a inclinarse hacia la posición ON y comienza esta fase del sueño. Además parece ser que un reloj interno, posiblemente situado en el puente, controla la alternancia de periodos de sueño REM y de ondas lentas sucesivos.

Debajo podemos ver el esquema. Las flechas negras indican presencia de excitación y las blancas ausencia



Ahora que conocemos mejor estos circuitos podemos comprender lo que sucede en determinados trastornos de sueño. La somnolencia diurna en la narcolepsia se produce porque, sin la influencia de la orexina el flip-flop vigilia/sueño se vuelve inestable. En cuanto a la cataplejía, la liberación de orexina mantiene normalmente durante la vigilia el flip-flop REM en estado OFF. Sin embargo al faltar este neurotransmisor, estímulos emocionales como la ira o la risa afectan a través de la amígdala a la zona REM ON, resultando en una crisis de cataplejía. En realidad lo que ocurre, explicado de un modo más preciso es que la pérdida de neuronas orexinérgicas elimina una influencia inhibitoria del hipotálamo sobre la amígdala, de modo que esta tiene vía libre para actuar sobre la zona REM ON. Ya vemos que nuestro encéfalo es una compleja e intrincada red de bucles que se retroalimentan mutuamente.

En cuanto al fenómeno, digamos opuesto a la cataplejía, el trastorno de conducta durante el sueño REM, este sucede porque, como vimos, no se presenta la atonía muscular propia de este estado. En un estudio se indujo a gatos a presentar este trastorno destruyendo el grupo de neuronas responsables de la atonía muscular durante el sueño REM. Estas neuronas se localizan en una zona ventral al área REM ON, y envían sus axones hasta la médula espinal, donde establecen contacto con interneuronas que inhiben a las neuronas motoras. El hecho de que las personas con trastorno de sueño REM (y también los gatitos del estudio) representen vívidamente los movimientos de sus sueños, y de que exista un mecanismo para impedir que nos hagamos daño en esta representación, sugiere que los componentes motores tienen importancia en los sueños, quizá también aprendemos y asimilamos conductas motoras durante el sueño REM.

Por último comentar que la actividad EEG durante el sueño REM es casi tan intensa como durante la vigilia. Esto se puede explicar, al menos en parte, porque las neuronas colinérgicas de la región REM ON, envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el arousal cortical. En particular, vimos que las neuronas colinérgicas se activan con frecuencia tanto durante la vigilia como durante el sueño Rem. Existe un determinado tipo de neuronas colinérgicas situadas en la protuberancia dorsal que solo disparan durante el sueño REM (de hecho la actividad de estas células empieza unos 80 segundos antes del sueño REM). Las proyecciones de las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal hacia el tectum son las responsables, al parecer, de los movimientos oculares rápidos. Parece ser también, que estas neuronas pontinas están conectadas con neuronas del área preóptica lateral y son responsables de la activación genital propia del sueño REM.

RELOJES BIOLÓGICOS

En la naturaleza hay múltiples ejemplos de patrones cíclicos: el día sigue a la noche, las estaciones se suceden...También los animales y las plantas manifiestan conductas rítmicas como los ciclos de sueño REM y NREM de los que hemos hablado, las épocas de celo de algunos animales, la menstruación en las mujeres etc...

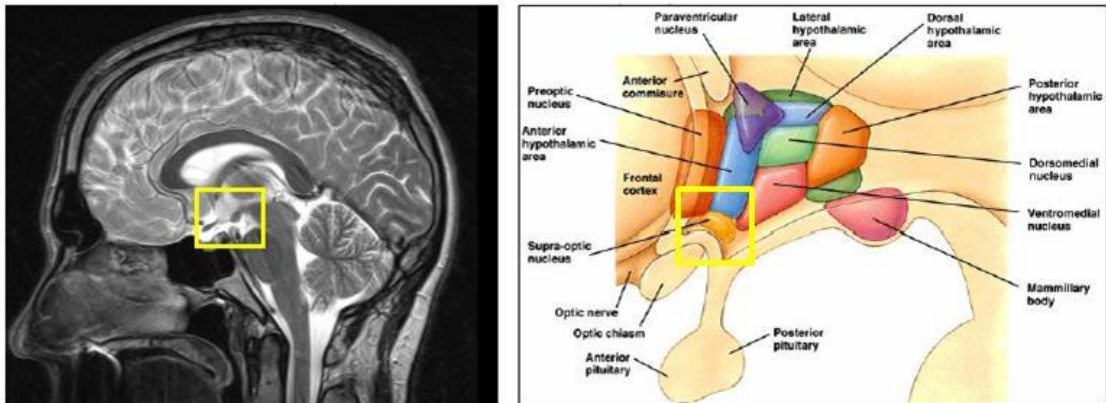
Cuando los ritmos biológicos están influenciados por la cantidad de iluminación, suelen llamarse **Ritmos circadianos** (etimológicamente: alrededor del día). Aunque algunos de estos ritmos son respuestas pasivas a los cambios de luz, en la mayoría de las ocasiones, la luz actúa como un **sincronizador**, es decir, tenemos en nuestro interior auténticos relojes endógenos de curso libre con un ciclo aproximado de 24-25 horas. La luz (por ejemplo la luz del amanecer) funciona como un estímulo que sincroniza el ritmo endógeno con el ciclo externo de luz oscuridad. Por ejemplo, si exponemos a un animal a una luz brillante de sol después de anochecer, su reloj biológico interno se atrasa, como si aún no hubiera anochecido. Si por el contrario se le expone a luz una vez avanzada la noche, el reloj interno se adelantará, como si ya hubiera llegado el día.

¿Qué pasa si alteramos los ciclos de luz y oscuridad, manteniendo por ejemplo una iluminación débil, pero constante? Este experimento se hizo con un grupo de ratas, que son animales nocturnos. El reloj biológico en este caso, no estaba completamente sincronizado con el ciclo luz/oscuridad de 24 horas, sino que se "atrasó" un poco, pasando a seguir un curso libre de unas 25 horas. En cuanto a nosotros, es posible que la civilización haya trastocado un poco nuestros ritmos circadianos. Lo más probable es que antes del descubrimiento de la luz eléctrica nuestros antepasados fuesen a dormir poco después de anochecer y se despertaran al salir el sol. Actualmente utilizamos luz artificial para irnos a dormir horas después de que anochezca y también solemos despertarnos bastante después de que amanezca.

NUCLEO SUPRAQUIASMÁTICO

Después de lesionar a unas sufridas ratitas en el **núcleo supraquiasmático** (cuanto le debe la ciencia a estos animalillos) los investigadores hallaron que se alteraban profundamente los ritmos circadianos de actividad, segregación de hormonas y sueño/vigilia: habían descubierto la localización del reloj biológico.

El núcleo supraquiasmático está por encima del quiasma óptico, de ahí su nombre. En la rata estos núcleos poseen unas 8600 neuronas densamente comprimidas en un espacio de 0,036 mm cúbicos. Aquí podemos ver donde se localiza en humanos:



Como hemos visto el reloj circadiano es sensible a la luz, pero en el núcleo supraquiasmático no hay “ojos” de modo que la luz ha de encontrar un camino desde la retina hasta allí y lo hace a través de la vía retinohipotalámica que es precisamente lo que su nombre indica: un camino desde la retina al hipotálamo. El foto-receptor que aporta información lumínica al NSQ no se encuentra ni en los conos ni en los bastones, sino en las células ganglionares y se llama **melanopsina**. Las células ganglionares captan la luz a través de este receptor y la información es conducida hacia el NSQ.

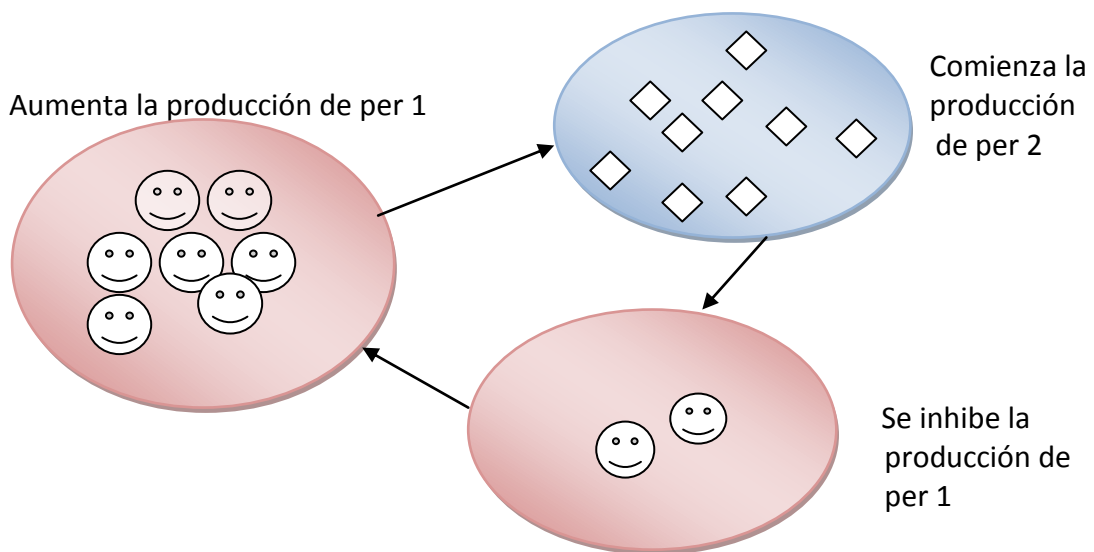
¿Cómo controla el NSQ los ciclos de sueño-vigilia? Determinados axones del NSQ proyectan a la zona **subparaventricular (ZPS)**. Si se lesiona esta zona se alteran los ritmos de sueño-vigilia. La parte ventral de la ZPS proyecta al núcleo dorsomedial del hipotálamo y esta zona a su vez proyecta a dos regiones fundamentales en el control del sueño y la vigilia: el **APOv** y las **neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral**. La actividad de este circuito varía durante el ciclo día-noche: es alta durante el día y baja por la noche.

Además de las conexiones neuronales parece ser que también juegan un papel importante sustancias químicas difundidas a través del líquido celular, estas sustancias serían segregadas por las células del NSQ y se difundirían por el ZPS siendo captadas por los receptores neuronales. Esta hipótesis cobra fuerza ya que en varios experimentos con trasplantes del NSQ, los animales han recuperado los ritmos circadianos a pesar de no haberse restablecido las conexiones neuronales. Aún no se sabe cuál es la sustancia química pero tenemos dos candidatas: *el factor de crecimiento transformante alfa y la procinetina 2*.

MECANISMO DEL RELOJ CIRCADIANO

Todos los relojes son mecanismos capaces de fraccionar el tiempo en unidades. Nuestro reloj interno no podía ser menos. Ya hemos visto que se dan variaciones de actividad en el NSQ según sea día o noche. En concreto como se ha comprobado mediante autorradiografía del encéfalo de ratas, el NSQ tiene mayor actividad metabólica durante el día. Conviene precisar que el NSQ sigue la pista al día y a la noche pero hay animales nocturnos y diurnos. Determinar cuando el animal ha de estar despierto o dormido es tarea de otros circuitos.

El mecanismo de nuestro reloj interno es apasionante. Los investigadores han logrado mantener vivas en un medio de cultivo a neuronas del NSQ. Aunque se hayan destruido las conexiones las neuronas siguen manteniendo periodos diferenciales de descarga de aproximadamente un día de duración, aunque por supuesto como no existen conexiones los ritmos de actividad no están sincronizados en la diferentes neuronas. Cada neurona tiene, por tanto un reloj interno que marca las pautas circadianas. Este reloj intracelular está regulado por el tiempo que lleva producir y degradar un conjunto de proteínas. El sistema implica dos bucles de retroalimentación. Cuando una de las proteínas del primer bucle alcanza un nivel suficiente, comienza la producción en el segundo bucle, que alcanza unos niveles que finalmente inhiben la producción del primer bucle. Cuando en el primer bucle hay demasiada poca proteína comienza de nuevo el ciclo.



Estos ciclos de producción interna pueden ser modificados por la exposición diferencial a la luz. Para ver que sucedía en neuronas individuales, los investigadores insertaron un gen espía de nombre demoníaco (gen indicador de la luciferasa) que está ligado al gen responsable de la producción de per 1, una de las proteínas de nuestro bucle y así pudieron descubrir que la producción de proteínas en neuronas individuales

comienza en la región dorsomedial del NSQ y después se extiende a la región ventrolateral.

El **síndrome de avance del sueño** que consiste en un adelanto de unas 4 horas en el dormir y el despertar (de 7:30 p.m a 4:30 p.m) se debe a la mutación de un gen responsable de la proteína *per 2*. El **síndrome de retraso del sueño** que consiste en un retraso de unas 4 horas en las fases de sueño/vigilia se debe a la mutación del gen *per 3*, implicado a su vez en el control de la actividad rítmica de las neuronas del NSQ.

EL “CALENDARIO” BIOLÓGICO: GLÁNDULA PINEAL Y MELATONINA

Muchos animales siguen ritmos estacionales que marcan por ejemplo su época de celo, hibernación etc... Los ritmos estacionales son controlados por la hormona **melatonina** que es segregada por la noche por la **glándula pineal**. Esta hormona actúa retrospectivamente sobre varias estructuras del cerebro y controla a su vez otras hormonas, procesos fisiológicos y conductas que varían según la estación. Como la melatonina se segrega por la noche, habrá más melatonina cuanto más largas sean las noches. Es así como el cuerpo del animal “sabe” que es invierno. Los ritmos estacionales están mediados por esta hormona, a través de un circuito de receptores que pasa por el NSQ y por el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV). Si se interrumpe la conexión entre estas dos estructuras los ritmos estacionales se alteran aunque no lo hagan los ritmos circadianos, por tanto en el caso del control estacional es relevante la interacción de ambas estructuras así como de la glándula pineal.

Cuando se cambia bruscamente el ritmo diario de actividad, como sucede con el desfase horario que experimentan los viajeros intercontinentales (jet-lag), o con los trabajadores que cambian al turno nocturno, nuestros relojes internos se desajustan. Este desajuste entre las señales ambientales y los ritmos internos provoca malestar, problemas de atención, dolores de cabeza, trastornos de ánimo e incluso accidentes laborales (el accidente de Chernobyl, por poner un ejemplo de enormes implicaciones, ocurrió durante el turno nocturno). Aunque los efectos del jet-lag remiten al poco tiempo, los derivados del turno de trabajo suelen ser más persistentes. Lo ideal es exponerse a luz intensa en el lugar de trabajo y mantener el dormitorio lo más oscuro posible, para proporcionar sincronizadores, aunque sean artificiales, que ayuden a hacer la transición.

También es efectiva para estos trastornos la administración de melatonina. Ya hemos visto que esta hormona está relacionada con los ritmos estacionales. Los investigadores piensan que también cumple alguna función en los ritmos circadianos, aunque esta no es bien conocida (de hecho en nuestra especie no existen ritmos estacionales pronunciados y la melatonina sigue segregándose cada noche). La toma de melatonina antes de acostarse también sirve de ayuda para mejorar los ritmos circadianos de personas ciegas, a quienes la luz no puede servirles de sincronizador.