

Sobre el sueño (y su necesidad)

José Carlos Dávila

Catedrático de Biología Celular
Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga
davila@uma.es

67

Los seres humanos nos pasamos una parte importante de nuestras vidas (¡casi un tercio!) durmiendo. Este tiempo de “descanso” parece ser necesario para poder estar los otros dos tercios restantes “despiertos”. A pesar de que el sueño es uno de los comportamientos más básicos conocidos, pues está presente en prácticamente todos los animales estudiados (aunque de diferente forma), la razón última del sueño continúa siendo uno de los mayores misterios de la biología. Se han propuesto numerosas teorías sobre las funciones del sueño, posiblemente tantas como investigadores que lo estudian, aunque ninguna de ellas ha acumulado suficientes evidencias como para ser aceptada universalmente. Algunos científicos proponen que la función del sueño es ahorrar energía, otros que el sueño sirve para formar sustancias necesarias que serán utilizadas durante la vigilia, o para eliminar conexiones innecesarias entre neuronas. Algunos investigadores enfatizan el papel especial del sueño en el aprendizaje y la memoria (Diekelmann y Born, 2010), mientras que otros sugieren que el sueño regula las emociones o fortalece el sistema inmune. Algunos científicos creen, incluso, que el sueño simplemente surge como una consecuencia “natural” de poseer redes neuronales interconectadas.

En lo que sí parecen estar de acuerdo todos los investigadores es que dormir es una necesidad, que se torna cada vez más apremiante cuando hay falta de sueño, y que la privación crónica del sueño, voluntaria o patológica, puede estar relacionada con la aparición o progresión de ciertas enfermedades.

¿Qué es el sueño y cómo se regula? Actualmente, los científicos coinciden en considerar que el sueño, en los seres humanos, consta de varias etapas diferentes, que se suceden de forma periódica durante cada noche de sueño, y que están reguladas por la interacción de distintos centros nerviosos que determinan la dinámica del ciclo sueño-vigilia y sus distintas etapas.

Basándose en los registros de la actividad eléctrica del cerebro (ondas cerebrales), se describen 5 fases diferentes del sueño. La primera de ellas, que marca la transición entre despierto y dormido, es poco profunda. La segunda fase, que es la más larga, presenta dos tipos de ondas cerebrales denominadas “husos” y “complejos-K”. Las fases tercera y cuarta son las más profundas y a menudo se las conoce colectivamente como “sueño de ondas lentas”. Finalmente, la quinta fase o “sueño REM”, se caracteriza por rápidos movimientos espasmódicos de los ojos (REM= *Rapid Eye Movements*; a las otras fases también se las conoce colectivamente como sueño no-REM).

Además de por las ondas cerebrales, las distintas fases del sueño se acompañan de una serie de cambios fisiológicos característicos. El sueño de ondas lentas se caracteriza por una relajación de la musculatura corporal, incluidos los músculos de los ojos. También se observa una disminución de la frecuencia cardíaca, la presión

sanguínea, la temperatura corporal y la actividad cerebral. La mayor parte de las personas que se despiertan durante esa fase, no suelen recordar sueños activos, aunque sí alguna forma de pensamientos fragmentados.

La fase REM, por otro lado, se caracteriza por una elevada actividad cerebral, similar a la que se observa durante la vigilia. Paradójicamente, esta alta actividad cerebral se acompaña por una atonía en todos los músculos del cuerpo, excepto en la musculatura respiratoria y la ocular, que permanecen activas (esta fase del sueño se conoce también como “sueño paradójico”). Esta etapa se caracteriza también por una mayor variabilidad en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y temperatura corporal. Durante la fase REM hay una activa producción de sueños. Los hombres tienen frecuentemente erecciones durante esta fase del sueño. Aunque el cuerpo está totalmente paralizado, lo que impide que se pueda “actuar” fuera de los sueños, el sistema de respuesta “*flight or fight*” (huir o luchar) está activo.

Durante cada noche, los ciclos de sueño de ondas lentas se alternan con los de sueño REM, aunque a medida que avanza la noche el sueño de ondas lentas se hace menos profundo y los períodos REM más prolongados, hasta que se produce el despertar. El patrón de ciclos del sueño también varía a lo largo de la vida de un individuo. Los bebés duermen hasta 18 horas al día, y gran parte de este tiempo es de sueño profundo de ondas lentas. Conforme los niños crecen, se acorta el tiempo que pasan durmiendo y también el tiempo en el sueño de ondas lentas. Las personas mayores pueden dormir sólo entre 6 y 7 horas por la noche, con muy poco tiempo en el sueño de ondas lentas.

Lejos de ser un período de inactividad o quiescencia neural, el sueño en realidad implica la interacción dinámica y altamente organizada de varios centros nerviosos para producir sus diferentes fases. Estos centros nerviosos incluyen a varios grupos neuronales del tronco encefálico (parte más caudal del encéfalo, formada por el bulbo, el puente y el mesencéfalo), en particular los núcleos colinérgicos del puente/mesencéfalo, las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, y también a otros grupos neuronales del hipotálamo, incluyendo grupos neuronales histaminérgicos, GABAérgicos y otros productores de orexina (ver Figura 1 para la localización de estos núcleos en el encéfalo humano).

La actividad de los grupos celulares del tronco encefálico controla el grado de alerta mental, modulando la actividad de los circuitos tálamo-corticales, en un continuo que va desde el sueño profundo hasta el estado de atención propio de la vigilia. Los sistemas moduladores del tronco encefálico están a su vez influenciados por los otros grupos neuronales del hipotálamo, así como por las neuronas del núcleo supraquiasmático (“reloj circadiano”) que ajusta la duración apropiada de los períodos de

sueño y vigilia durante el ciclo de 24 horas de luz-oscuridad.

Durante la vigilia, el cerebro se mantiene en un estado activo o "excitado" por la actividad conjunta de los sistemas colinérgico, monoaminérgico (nor-adrenalina y serotonina) e histaminérgico. Las neuronas colinérgicas, localizadas en la zona de transición entre puente y mesencéfalo, envían señales al tálamo y lo activan. Cuando el tálamo (un importante centro de relevo sensorial) está activado, permite el acceso de las señales sensoriales a la corteza cerebral para que sean percibidas (interpretadas). Por otro lado, los núcleos aminérgicos del tronco e hipotálamo mandan sus señales, directa e indirectamente, a la corteza cerebral, provocando su activación (la orexina producida por las neuronas hipotalámicas promueve la vigilia al activar a los sistemas monoaminérgicos). Con la corteza cerebral activada, toda la información sensorial vehiculizada por el tálamo se puede interpretar con precisión durante la vigilia.

Estos circuitos activadores (colinérgico, monoaminérgico e histaminérgico) son inhibidos periódicamente por el núcleo preóptico ventrolateral (NPVL) del hipotálamo, cuyas neuronas contienen los neurotransmisores inhibidores GABA y galanina. Por tanto, cuando las células del NPVL se activan se produce el "apagado" de los sistemas estimuladores, lo que conduce al inicio del sueño no-REM.

La entrada en la fase REM se caracteriza por un incremento en la actividad de las neuronas colinérgicas, mientras que los niveles de monoaminas (serotonina y noradrenalina) continúan siendo bajos. Así, durante el sueño REM se produce la activación del tálamo por las células colinérgicas del tronco encefálico, lo que produce un patrón electroencefalográfico similar al de la vigilia, pero la vía monoaminérgica que inerva directamente la corteza cerebral está silente. Como resultado, las señales del tálamo a la corteza son percibidas como sueños. Cuando las neuronas monoaminérgicas se activan de nuevo, desaparece la fase REM.

Finalmente, todos estos circuitos moduladores están bajo la influencia de un sistema temporizador circadiano, dirigido por el núcleo supraquiasmático, también conocido como "reloj maestro". Las neuronas de este núcleo expresan unas proteínas "reloj", que pasan por un ciclo bioquímico de cerca de 24 horas, marcando el ritmo de los ciclos diarios de actividad, sueño, liberación de hormonas y otras funciones corporales (para ver una interesante animación sobre estas proteínas, visitar el siguiente enlace: <http://www.sinauer.com/neuroscience4e/animations28.1.html>). El núcleo supraquiasmático recibe información directamente de la retina, de modo que este reloj interno se puede reajustar por la luz y así seguir vinculado al ciclo día-noche de mundo exterior. Desde el núcleo supraquiasmático se envían señales hacia las neuronas inhibidoras del NPVL y hacia las neuronas que contienen orexina1, modulando su actividad y, por tanto, regulando el ciclo sueño-vigilia (ver Nota 1).

Parece lógico pensar que toda esta compleja, y a la vez exquisita, regulación debe servir a alguna función importante para la vida animal, y también determinar la necesidad básica de dormir.

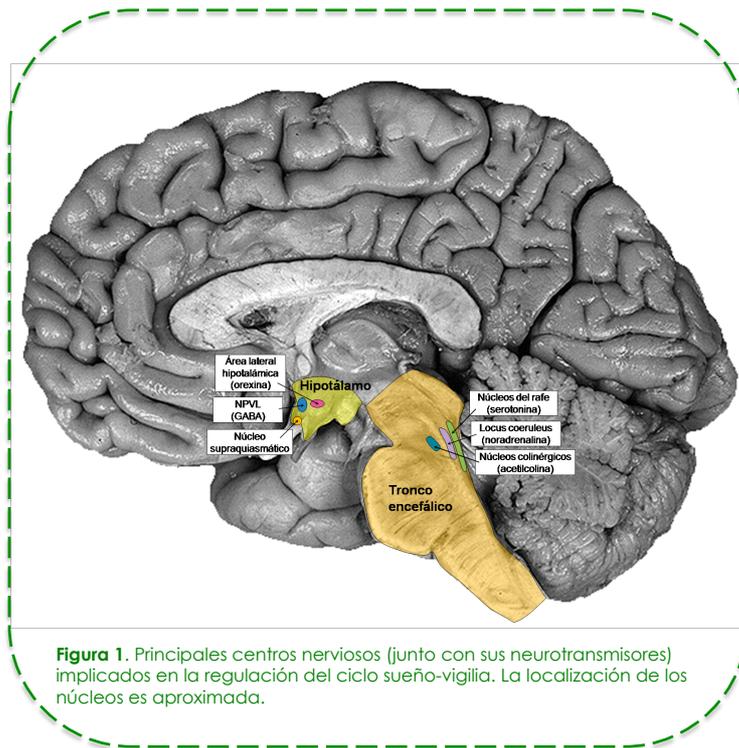


Figura 1. Principales centros nerviosos (junto con sus neurotransmisores) implicados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La localización de los núcleos es aproximada.

Aunque todavía haya quien piense que dormir es una pérdida de tiempo o que, al menos, no hay que dormir tanto, lo cierto es que todas las investigaciones apuntan en una misma dirección, la necesidad de dormir de forma periódica y durante períodos de tiempo "suficientemente" largos, para mantener la salud física y mental. Si no se duerme lo suficiente, se crea una especie de "deuda de sueño", que se acumula progresivamente llegando a producir un deterioro de la función mental. Esta "deuda" se saldará en cuanto se tenga la oportunidad de dormir de nuevo; el individuo dormirá mucho más para pagar la deuda, recuperándose en primer lugar el sueño de ondas lentas. Se han sugerido diversos mecanismos para la "señal de acumulación de sueño". Se cree, por ejemplo, que durante los períodos prolongados de vigilia hay un incremento en los niveles de adenosina, y que ese incremento modula la homeostasis del sueño (la cafeína actúa como un bloqueante de la adenosina).

Los estudios recientes sugieren que los individuos que no duermen suficiente tienen mayores riesgos de padecer enfermedades que los que duermen regularmente, y que la privación crónica del sueño podría acelerar la llegada de la muerte. Cada vez hay más evidencias que vinculan la falta de sueño con un aumento en el riesgo de padecer enfermedades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, infartos, hipertensión, obesidad e infecciones.

Ciertos cambios metabólicos, que podrían desencadenar alguna de estas enfermedades, pueden observarse a muy corto plazo. Por ejemplo, tan solo una noche durmiendo poco puede aumentar los niveles de sustancias inflamatorias en sangre e incrementar los niveles de hormonas estimulantes del apetito. Una semana durmiendo dos horas menos de lo habitual cada noche, cambia la respuesta del organismo a la glucosa, un cambio similar al que se observa en las personas que desarrollan diabetes.

Por otro lado, diversos estudios de población han mostrado que los niños que duermen menos de 10 horas al día tienen casi el doble de probabilidades de ser obesos que los que duermen más de 10 horas. Estos mismos estudios mostraban también que los adultos que dormían poco, menos de 5 horas cada noche, tenían mayores probabilidades de ser obesos, aumentando su índice de masa corporal con cada hora de sueño perdido.

Se ha propuesto que la privación crónica del sueño puede estar estrechamente relacionada con la aparición o progresión de ciertas enfermedades neurológicas. En un estudio reciente, un grupo de investigadores de la Universidad de Washington, liderados por David Holtzman, ha sugerido una relación causal entre la falta de sueño y una patología del sistema nervioso como es la enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia (Kang et al., 2009). Usando una técnica de microdiálisis in vivo, estos investigadores midieron los niveles del péptido beta-amiloide 2 (β -A, ver Nota 2) en el líquido intersticial del cerebro de ratones normales, observando que dichos niveles fluctuaban a lo largo del ciclo sueño-vigilia, aumentando por la noche (cuando los ratones normalmente están despiertos) y disminuyendo durante el día (cuando los ratones duermen). Además, también observaron que la cantidad del péptido β -A aumentaba significativamente durante la privación aguda del sueño, así como durante la administración de la hormona orexina (promotora de la vigilia), y que disminuía si se bloqueaba la actividad de dicha hormona.

Paralelamente, el equipo de Holtzman realizó estos mismos experimentos pero sobre ratones transgénicos que expresaban la proteína precursora amiloidea humana, observando que los ratones con privación crónica del sueño formaban más placas de amiloide, un signo característico de la enfermedad de Alzheimer, que los ratones que dormían normalmente, y que bloqueando la acción de la orexina disminuía la formación de las placas.

Todos estos datos sugieren, por tanto, que la pérdida crónica de sueño produce cambios en el cerebro que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Este mismo grupo de investigadores también analizó las variaciones diarias de los niveles del péptido β -A en el líquido cefalorraquídeo de personas sanas, observando un incremento durante la vigilia y una disminución durante el sueño. Hasta ahora no se ha encontrado ningún vínculo entre la enfermedad de Alzheimer y la pérdida crónica del sueño en humanos, aunque según David Holtzman la falta de sueño, sobre todo a partir de ciertas edades, podría acelerar el comienzo de la enfermedad en individuos susceptibles genéticamente. Se produciría así un círculo vicioso en el que la pérdida de sueño conduce a la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad conduce a una mayor pérdida de sueño, y así sucesivamente.

Llegados a este punto, podríamos plantearnos la siguiente pregunta: ¿qué cantidad de horas de sueño sería necesario dormir cada día? Como era de esperar, no hay ningún número mágico para responder a esa cuestión. El rango "normal" varía desde tan pocas como 6 hasta tantas como 10 horas, dependiendo de las personas. Algunos individuos "necesitan" dormir menos, y parecen "resistir" mejor que otros la falta de sueño (se cree que la distinta resistencia a la falta de sueño puede tener una base genética, tal y como sugieren los estudios realizados en gemelos idénticos, cuyas respuestas en las pruebas de privación son siempre similares).

Los estudios estadísticos muestran que dormir entre 7 y 8 horas diarias está asociado con el riesgo más bajo de padecer ciertas enfermedades como la obesidad, la diabetes o las enfermedades cardíacas, mientras que dormir menos de 6 aumenta notablemente el riesgo (algunos datos, sin embargo, también muestran un incremento del riesgo en la gente que duerme demasiado).

Sea cual sea el fin último de dormir y sus posibles beneficios para el cuerpo y la mente, su desconocimiento no nos debe "quitar el sueño" y privarnos de ese estado placentero en el que perdemos la consciencia durante un tercio de nuestras vidas.

NOTAS: ¹ La implicación de la orexina en la regulación del sueño y sus trastornos ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios (Zeitler et al., 2006; Ohno y Sakurai, 2008). Los trastornos del sueño como el insomnio o la narcolepsia, entre otros, constituyen uno de los problemas más comunes de las sociedades desarrolladas. Las personas que padecen narcolepsia caen dormidas de manera incontrolada en cualquier momento, algo que, en los casos extremos, puede suceder cada 1-3 horas. Además, los ataques de narcolepsia pueden estar acompañados por pérdida del tono muscular, condición conocida como cataplexia (en la cataplexia severa el cuerpo queda tan flojo como una muñeca de trapo). Los individuos que padecen narcolepsia se caracterizan por presentar niveles anormalmente bajos de orexina en su líquido cefalorraquídeo, debido probablemente a la pérdida de las neuronas hipotalámicas, tal y como sugieren los estudios *post-mortem* donde se ha observado una importante reducción (entre el 85-95%) de las neuronas hipotalámicas productoras de orexina.

² Un suceso crítico en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer es la acumulación del péptido β -A en el espacio extracelular del cerebro. El péptido β -A se produce normalmente por la propia actividad neuronal a partir de una proteína transmembrana, la proteína precursora amiloidea, y es secretado hacia el espacio intersticial del cerebro. Se cree que un factor iniciador en la patogénesis de esta enfermedad ocurre cuando la forma monomérica soluble del β -A sufre un cambio conformacional y se agrega formando oligómeros, protofibrillas y fibrillas (estos agregados se conocen como "placas de amiloide"). La acumulación de estas formas del β -A resulta tóxica para las neuronas. Aunque sólo se conocen parcialmente los factores que regulan estos procesos, la agregación del β -A es un proceso dependiente de concentración que probablemente responde a cambios en los niveles del β -A en el líquido intersticial del cerebro. Entre los factores que regulan la liberación del β -A al líquido intersticial está la propia actividad sináptica. Los períodos de vigilia se asocian con un incremento neto de la actividad sináptica, mientras que los períodos de sueño están asociados con una disminución neta. Así pues, las diferencias en la actividad sináptica entre los estados de vigilia y sueño podrían estar detrás de las fluctuaciones dinámicas de los niveles de β -A en el líquido intersticial.

Bibliografía citada:

- Diekelmann S, Born J (2010). The memory function of sleep. *Nature Rev Neurosci* 11:114-126.
- Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 326:1005-7.
- Ohno K, Sakurai T (2008). Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol* 29:70-87.
- Zeitler JM, Nishino S, Mignot E (2006). The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci* 27:368-74.