

Neurociencia del Sueño: Revisión Narrativa

Artículo de Revisión

Juan Antonio Lugo-Machado¹, Martha Lucía Gutiérrez-Pérez², Dalia Iveth Yocupicio-Hernández² y María Paula Huepo-Pérez²

¹ Médico adscrito de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades No 2 “Luis Donaldo Colosio Murrieta, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Obregón, Sonora, México, Médico Especialista en Otorrinolaringología Pediátrica, Maestría en Ciencias de la Educación

² Estudiante de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Líder y fundadora del Otorhinolaryngology Interest Group UEB (ORLIG-UEB)

³ Médico pasante de servicio social, Universidad de Sonora, Campus Cajeme, Cd Obregón, Sonora

⁴ Estudiante de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Miembro del Otorhinolaryngology Interest Group UEB (ORLIG-UEB)

Fecha de recepción del manuscrito: 25/Enero/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 05/Mayo/2021

Fecha de publicación: 11/Mayo/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4750003

Resumen— Neurociencia del Sueño: Revisión Narrativa

El proceso de sueño-vigilia, representa una de las necesidades básicas de los seres humanos, al igual que alimentarse y reproducirse; sin embargo, los cambios socioculturales han modificado de cierta manera nuestros hábitos de sueño, desencadenando algunos trastornos del dormir. Los avances en las investigaciones del ciclo sueño-vigilia, han facilitado comprender las diferentes alteraciones que se desarrollan por una inadecuada higiene de sueño en las personas. Cabe señalar que muchas de las investigaciones al respecto, se basan en los estudios de mamíferos inferiores, bajo el conocimiento de que el ciclo sueño-vigilia es similar en los mamíferos, con ello se transfieren estos conocimientos a los seres humanos con sus limitaciones. Comprender la neurofisiología básica del dormir, no facilita entender los diferentes trastornos del sueño que se manifiestan en las personas que acuden a nuestra consulta médica. **Rev Med Clin 2021;5(2):e11052105016**

Palabras clave—neurociencias, sueño, revisión narrativa

Abstract—Neuroscience of Sleep: Narrative Review

The sleep-wake process represents one of the basic needs of human beings, as well as feeding and reproducing; however, socio-cultural changes have modified our sleep habits in some way, triggering some sleep disorders. Advances in sleep-wake cycle research have made it easier to understand the different alterations that develop due to inadequate sleep hygiene in people. It should be noted that many of the investigations in this regard are based on studies of lower mammals, under the knowledge that the sleep-wake cycle is similar in mammals, thereby transferring this knowledge to human beings with their limitations. Understanding the basic neurophysiology of sleep does not facilitate understanding the different sleep disorders that are manifested in the people who come to our medical consultation. **Rev Med Clin 2021;5(2):e11052105016**

Keywords—neurosciencesn sleep, narrative review

INTRODUCCIÓN

El sueño es una función cerebral importante que apoya los procesos cognitivos como la recuperación de la memoria, el aprendizaje, la atención, el procesamiento del lenguaje, la toma de decisiones e incluso la creatividad.^{1,2} El dormir es un evento fisiológico fascinante, recientemente se han dilucidado solo algunos de los misterios acerca de su origen neuroanatómico, fisiología e implicaciones biológicas en los mamíferos, no obstante, aún falta mucho por investigar y comprender.

Actualmente se tiene mayor claridad de la importancia del sueño en los seres humanos y las grandes repercusiones que se desencadena por la falta del mismo. Algunos estudios epidemiológicos señalan a la población joven,³ específicamente como proclive a desarrollar trastornos del sueño principalmente debido a factores externos (educativos, sociales, culturales y ambientales) y a distintos hábitos que pueden afectar su calidad, asociado al consumo de alcohol, tabaco, cafeína, drogas, etcétera.⁴

A continuación, buscaremos señalar algunos aspectos neuroanatómicos y fisiológicos de importancia clínica para entender los aspectos básicos del proceso del sueño-vigilia.

DESARROLLO

El inicio y el mantenimiento del sueño requieren la supresión de la actividad en los sistemas de excitación ascendentes. Esto se logra mediante neuronas inhibitorias del área preóptica ventrolateral⁵ que permanecen activas durante todo el sueño.⁶

El estado de alerta y el cerebro anterior asociado y la excitación cortical están mediados por varias vías ascendentes con distintos componentes neuronales que se proyectan desde la parte superior del tallo cerebral cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo. Una vía inerva el tálamo y la segunda se extiende hacia el hipotálamo posterior y el prosencéfalo.⁷

Las poblaciones de células clave de la vía de activación ascendente incluyen neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas e histaminérgicas ubicadas en el núcleo tegmental pedunculopontino y laterodorsal, locus coeruleus, núcleo del rafe dorsal y mediano, y núcleo tuberomamilar respectivamente.⁸

Las proyecciones de estos diversos grupos celulares se activan en un patrón característico para promover la excitación. Sin embargo, cada 24 horas el sistema de activación es inhibido durante el sueño por las neuronas del núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) estimuladas por los neurotransmisores

GABAérgicos y galaninérgicos que son activas durante el sueño.⁸

La interacción entre el VLPO y las ramas de la vía de excitación ascendente se inhibe mutuamente. Normalmente, este diseño de interruptor de sueño-vigilia asegura la estabilidad entre el sueño y la vigilia mientras promueve una transición rápida entre los dos estados de comportamiento. Los trastornos del sueño representan una patología de este cambio, que hace que los individuos sufran de inestabilidad del estado, con la vigilia entrometiéndose en el sueño y/o el sueño mezclándose con la vigilia.^{9,10}

Para iniciar el desarrollo sobre este proceso tan complejo, necesitamos ubicarnos en el sitio^{6,11} neuroanatómico que se encarga de regular las funciones del dormir, como lo es el encéfalo. Como consecuencia, los circuitos neuronales y los mecanismos celulares que subyacen a las transiciones entre la vigilia y el sueño o entre varias etapas del sueño se han investigado a fondo y han llevado a modelos sobre cómo ocurren tales transiciones de estado.^{11,12}

Despertar

Varios sistemas neuroquímicos promueven la excitación y la rápida actividad cortical típica de la vigilia. Las neuronas monoaminérgicas en la región rostral del tallo cerebral y la región caudal del hipotálamo, inervan directamente la corteza, así como muchas regiones subcorticales, incluidos el hipotálamo y el tálamo. Estas regiones monoaminérgicas incluyen neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe medio y dorsal, neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar. Las señales que promueven la vigilia también surgen del núcleo parabraquial y las regiones colinérgicas, incluidos los núcleos tegmentales pedúnculo-pontino y latero-dorsal y el prosencéfalo basal.¹³

La retina recibe la luz solar o artificial, con ello se estimula un grupo de neuronas del núcleo supra óptico. Éste a su vez estimula la producción de orexina o hipocretina a nivel hipotalámico. La orexina estimula la producción de neurotransmisores monoaminérgicos. A nivel de los núcleos del tubérculo mamilar, se produce la histamina; el núcleo accumbens que produce dopamina; los núcleos coeruleus y rafe medio que producen noradrenalina y los núcleos pedunculopontinos y parabraquial que producen acetilcolina. Estos neurotransmisores monoaminérgicos estimulan el tálamo. A su vez los núcleos del tálamo envían proyecciones a la corteza cerebral para el mantenimiento del despertar.¹³

Sueño

Los "desencadenantes" moleculares que activan el área preóptica ventrolateral (VLPO) y promueven el inicio del sueño, no se han definido completamente, pero un cuerpo sustancial de evidencia apunta a la adenosina extracelular como un candidato. La adenosina se acumula en el prosencéfalo basal durante la vigilia y disminuye con el sueño continuo.¹⁴

La retina ocular, al no contar con el estímulo luminoso como consecuencia de la reducción de la luz solar de manera cíclica, se inicia la producción de melatonina.¹³

Sueño No REM o No MOR

Los períodos prolongados de vigilia van seguidos de períodos prolongados de sueño NREM profundo, y esta respuesta homeostática probablemente esté mediada por sustancias promotoras del sueño NREM (somnógenos), que incluyen adenosina (AD), prostaglandina D2 y citocinas como Interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa (Krueger et al., 2011). En general, los somnógenos aumentan durante la vigilia y actúan como mediadores paracrinos para promover el sueño.¹³

Las neuronas GABAérgicas en el área preóptica ventrolateral y el núcleo preóptico medio promueven el sueño al inhibir las neuronas promotoras de la vigilia en el hipotálamo caudal y el tronco encefálico. El prosencéfalo basal también contiene neuronas activas durante el sueño que pueden promover el sueño a través de proyecciones dentro del prosencéfalo basal y otras proyecciones directas a la corteza. Las neuronas GABAérgicas de la zona parafacial pueden promover el sueño al inhibir el núcleo parabraquial.¹³

La corteza contiene neuronas activas del sueño NO REM dispersas que contienen tanto GABA como óxido nítrico sintasa neuronal. Además de promover el sueño NREM, las neuronas y núcleo área preóptica ventrolateral y preóptico medio pueden ayudar a mediar la respuesta homeostática a la privación del sueño.¹³

Con el aumento de la presión del sueño, las neuronas en ambas regiones se activan más rápido durante el período de privación del sueño y durante el sueño posterior. Estas regiones del área preóptica ventrolateral y el núcleo preóptico medio representan las áreas del sueño más estudiado, sin embargo, se sigue sin comprender muchos aspectos de su funcionamiento.¹³

Sueño REM o MOR

Para lograr el sueño REM, se requieren circuitos neuronales en la protuberancia, algunos estudios en animales señalan, que lesiones en el borde caudal de la protuberancia muestran la actividad EEG rápida y de baja amplitud habitual, característico del sueño REM en el EEG, sin embargo, carecen de atonía muscular, mientras que las lesiones en el borde rostral de la protuberancia conservan la atonía del sueño REM, pero elimine la actividad EEG rápida.¹³

En los últimos años, se ha afianzado otro modelo de sueño REM en el que las neuronas glutamatérgicas del núcleo sublaterodorsal de la protuberancia desempeñan un papel central en la generación y la regulación del sueño REM. Las neuronas glutamatérgicas del núcleo sublaterodorsal producen la parálisis muscular del sueño REM al excitar las neuronas GABAérgicas/glicinérgicas en la médula ventromedial y la médula espinal que hiperpolarizan las neuronas motoras.¹³

Las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmental pedunculopontino y laterodorsal también promueven el sueño REM y pueden ayudar a impulsar la actividad EEG rápida típica del sueño REM. Durante la vigilia y el sueño NREM, los núcleos sublaterodorsal inhibida por neuronas GABAérgicas del tegmento gris periacueductal ventrolateral y tegmento pontino lateral adyacente, así como por neuronas monoaminérgicas del locus coeruleus y núcleos del rafe. Durante el sueño REM, es probable que las neuronas GABAérgicas del núcleo sublaterodorsal y la médula inhiban la sustancia gris periacueductal ventrolateral.¹³

Neurotransmisores, hormonas y sustancias en el ciclo sueño-vigilia

Los grupos de células monoaminérgicas impulsan la excitación, el despertar produce norepinefrina, serotonina, dopamina o histamina, e inervan de manera difusa la corteza cerebral, prosencéfalo basal, hipotálamo lateral y muchas otras regiones. También, las neuronas monoaminérgicas comparten patrones de activación similares, con tasas altas de activación durante la vigilia (especialmente durante la vigilia activa), activación lenta durante el sueño NREM y un cese virtual de activación durante el sueño REM.¹³

Por otra parte, las neuronas locus coeruleus son la principal fuente de noradrenalina, promueven la excitación y son esenciales para los altos niveles de activación que resultan necesarios cuando se responde a estímulos y factores estresantes destacados.¹⁵ La actividad de las neuronas del locus coeruleus es especialmente alta con estrés, estímulos novedosos o estímulos destacados que indican recompensa o amenaza.¹⁶

Los agonistas de la noradrenalina, aumentan la vigilia y la fotoactivación de las neuronas del locus coeruleus, lo anterior genera el despertar rápidamente a los ratones en estado de sueño.^{13,17} Por el contrario, los fármacos que reducen la liberación de noradrenalina, como los agonistas α_2 , son sedantes y la fotoinhibición de las neuronas locus coeruleus promueve las transiciones al sueño NREM y reduce levemente la vigilia.¹⁷

A lo largo del tiempo, las investigaciones sugieren que la mayoría de la serotonina se genera en los núcleos del rafe dorsal y del rafe mediano, cuenta con la posibilidad de promover el sueño, debido a que, las grandes lesiones de los núcleos del rafe dorsal y medio provocan insomnio en roedores y gatos.^{18,19} No obstante, las neuronas de serotonina son esenciales para la termogénesis, y ahora parece que la interrupción del sueño con el agotamiento de serotonina fue una consecuencia de la hipotermia en un ambiente fresco, ya que este insomnio no ocurre en un ambiente cálido.¹⁸

En cambio, en los climas moderadamente cálidos, las neuronas de serotonina promueven la vigilia.¹¹ La serotonina excita directamente otras neuronas promotoras de la vigilia, y los fármacos que aumentan el tono de la serotonina, como los inhibidores de la recaptación de serotonina IRS, generalmente aumentan la vigilia tanto en humanos como en roedores.

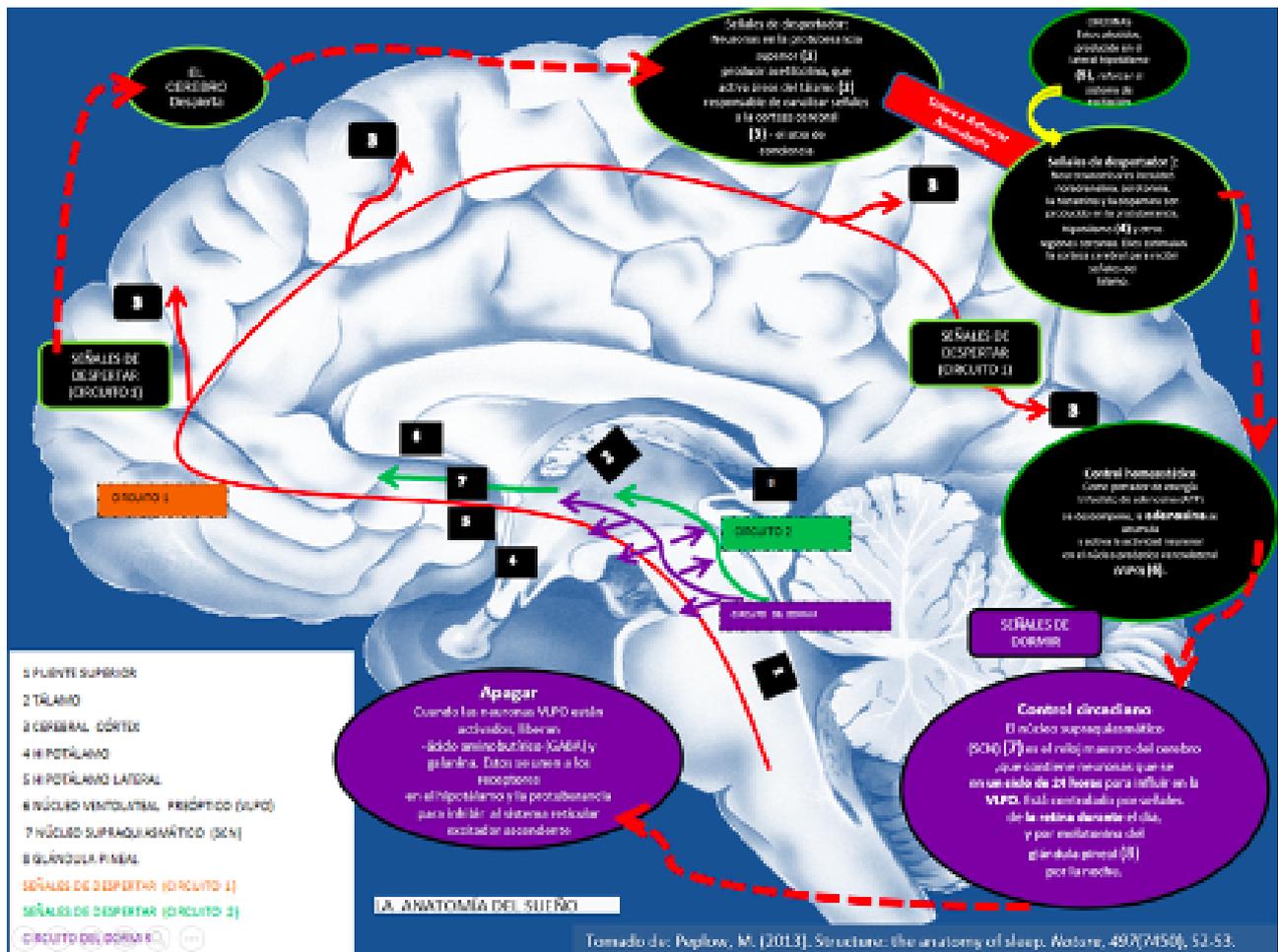


Figure 1: En este esquema tomado del autor Mark Pelow 12 se señalan los sitios neuroanatómicos que participan en el ciclo sueño-vigilia. Las líneas rojas señalan como se estimula la vigilia desde el tronco cerebral hacia la corteza, mientras que las flechas de color morado, señalan la vía inhibitoria de la vigilia en el tallo encefálico, y a través de las flechas verdes del mesencéfalo se ejemplifica como se promueven la actividad cortical rápida característica de la vigilia en la etapa de sueño (MOR-REM) donde se estimulan algunas partes de la corteza cerebral como la región parietal y occipital.

dores.^{11,13} En otras palabras, la serotonina es suficiente para promover la vigilia, pero estas neuronas también están implicadas en la regulación del estado de ánimo, la recompensa, la paciencia y la respuesta a señales destacadas, por esta razón necesitan más trabajo para definir las condiciones específicas, las cuales contribuyen más a la excitación.¹⁹

Por su parte, las áreas como la sustancia negra y el área tegmental ventral tienen neuronas productoras de dopamina, sin embargo, carecen de los patrones de "activación" típicos de otras neuronas monoamínicas. La capacidad de la dopamina para impulsar la excitación se desprende de los potentes efectos de las drogas que aumentan o disminuyen la señalización de dopamina. Las anfetaminas y el modafinilo promueven fuertemente la vigilia, principalmente al aumentar las concentraciones sinápticas de dopamina, mientras que los antagonistas de dopamina, como los antipsicóticos, son bastante sedantes.²⁰

Se señala al núcleo tuberomamilar como la única fuente neuronal de histamina en el cerebro y, durante la vigilia, excitan neuronas en la corteza, el tálamo y otras regiones que promueven la excitación. En efecto, los antagonistas de la

histamina H1 de acción central son sedantes.²¹

En el prosencéfalo basal se encuentran núcleos de neuronas colinérgicas que se extienden desde el tabique medial hasta la sustancia innominada; también, en esta región contiene neuronas que producen GABA y glutamato. Todas estas poblaciones inervan directamente la corteza y, a través de conexiones locales, también influyen en la actividad de las neuronas del prosencéfalo basal anexas. En conjunto, se demuestra que el prosencéfalo basal juega un papel esencial en la producción de vigilia, ya que la estimulación prosencéfalo basal promueve la excitación, y las lesiones bifrontales grandes pueden producir ondas lentas en el EEG e incluso coma.^{22,23}

Estas neuronas colinérgicas, promueven la actividad cortical rápida característica de la vigilia junto con distintas funciones corticales, incluida la atención, la memoria, el procesamiento sensorial y la plasticidad cortical, los núcleos celulares del prosencéfalo basal se proyectan hacia la amígdala, así como el hipocampo dorsal y ayudan a impulsar la actividad theta y se activan en asociación con ritmos corticales rápidos durante la vigilia y el sueño REM, y mucho menos

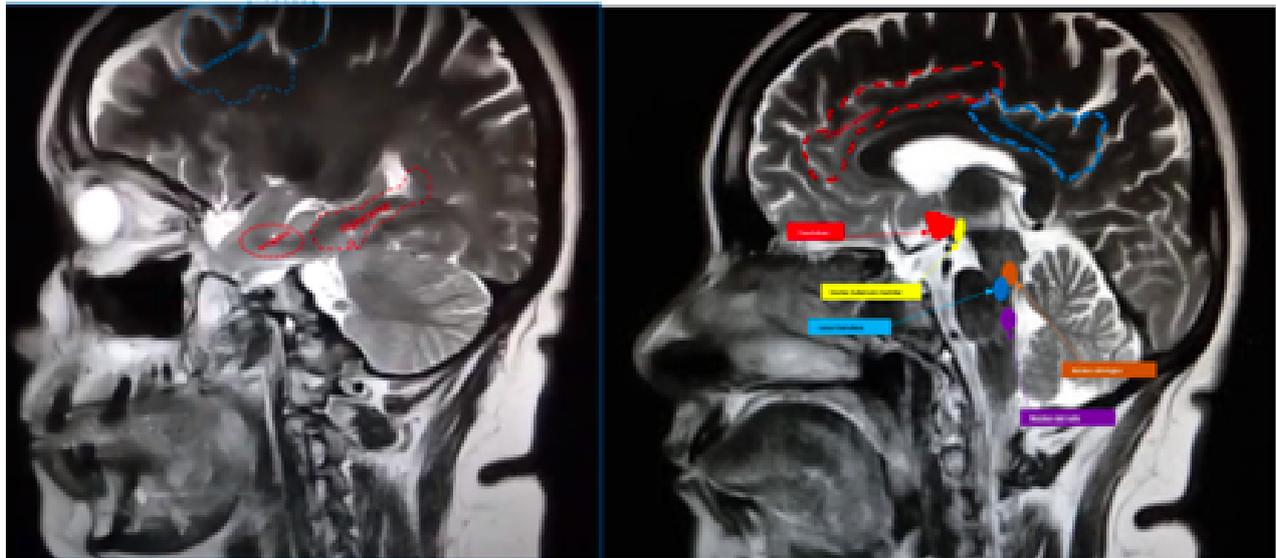


Figure 2: Carrillo-Mora et. Al, señalan las estructuras que se aumentan y disminuyen su actividad durante la fase de sueño (MOR-REM), es decir, las líneas punteadas en rojo, como lo son las amígdalas, hipocampo, y corteza del cíngulo anterior aumenta su actividad durante el sueño MOR-REM, mientras que la región de la corteza prefrontal y el cíngulo posterior disminuyen.⁴ Estructuras neuroanatómicas relacionadas con el sueño. Con letras rojas están señaladas las estructuras que aumentan su actividad durante el sueño MOR, mientras que con letras azules están señaladas las estructuras que disminuyen su actividad durante esta fase 4. De la misma forma se señalan los principales núcleos del mesencéfalo y tallo cerebral que participan en ciclo de sueño-vigilia, en los que se señalan; hipotálamo, núcleo del tubérculo mamilar, locus coeruleus, núcleo colinérgico y núcleo del rafe.⁴

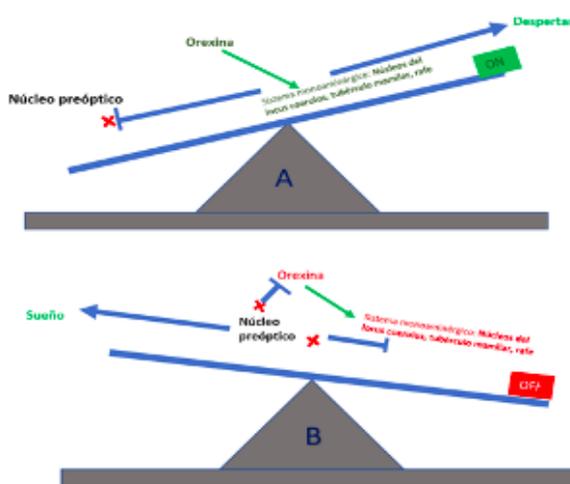


Figure 3: Modelo del interruptor on/off o flip-flop: Durante vigilia (A), los núcleos monoaminérgicos (verdes) inhiben el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO), aliviando así la inhibición de las células monoaminérgicas, y la de las neuronas de orexina (verde), y la pedúnculo pontino colinérgico y núcleos tegmentales latero dorsal, debido a que las neuronas VLPO no tienen receptores de orexina, las neuronas de orexina sirven principalmente para reforzar el tono monoaminérgico, en lugar de inhibir directamente el VLPO por sí mismos. Durante el sueño (B), el disparo de las neuronas VLPO inhibe los grupos de células monoaminérgicas, por lo que alivia su propia inhibición. Esto también le permite inhibir la orexina. La adición de neuronas de orexina estabiliza el interruptor de serotonina, colinérgico, núcleo preóptico ventrolateral extendido, GABA, ácido aminobutírico, galanina, locus coeruleus, noradrenalina, perifornical, movimiento ocular rápido, núcleo tuberomamilar.

De la misma manera de las neuronas colinérgicas, las neuronas GABAérgicas del prosencéfalo basal son claramente promotoras de la vigilia.²² Estas células GABAérgicas promueven la activación cortical al reducir la actividad de las interneuronas corticales inhibitorias y pueden tener efectos indirectos a través de proyecciones hacia los núcleos de la línea media del tálamo y muchas otras regiones subcorticales que influyen en la excitación.²⁵

Los núcleos tegmentales pedúnculo-pontino y latero-dorsal son grupos de neuronas colinérgicas en la unión de la protuberancia y el mesencéfalo, al igual que el prosencéfalo basal, estos núcleos también contienen poblaciones separadas de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas. Las neuronas colinérgicas tegmentales, pedúnculo-pontino y latero-dorsal inervan muchas regiones subcorticales que influyen en la excitación, pero a diferencia de las neuronas colinérgicas prosencéfalo basal, su innervación de la corteza es escasa.²⁶ Estas neuronas se activan más rápido durante la vigilia, especialmente la vigilia activa y el sueño REM.²⁴

El núcleo parabraquial es esencial para transmitir señales sensoriales al prosencéfalo, y es crucial para regular la excitación, ya que una lesión en esta región produce coma o estado vegetativo persistente tanto en animales como en humanos. Asimismo, las neuronas glutamatérgicas del núcleo parabraquial medial pueden ser especialmente importantes para la vigilia, debido a que esta región inerva fuertemente el prosencéfalo basal.²⁷

durante el sueño NREM.^{23,24}

La orexina-A y -B también conocida como hipocretina-1 y -2 son neuropéptidos esenciales para regular la vigilia y el sueño REM 28. Las neuronas de orexina están dispersas por

el hipotálamo lateral y excitan fuertemente todas las regiones cerebrales promotoras de la vigilia discutidas anteriormente más el tálamo y la corteza de la línea media. Los neuropéptidos de orexina se unen a los receptores y excitan las neuronas diana durante muchos minutos.^{13,29}

Con relación a la orexina, es especialmente importante para mantener largos períodos de vigilia. La actividad de las neuronas de orexina y los niveles extracelulares de orexina-A son altos durante el período activo, especialmente durante la vigilia activa. La inyección de orexina-A aumenta la vigilia y suprime el sueño REM durante varias horas en mamíferos.²⁹ A menudo, la lesión clínica del hipotálamo lateral y posterior causa somnolencia severa, estos individuos pueden dormir de 15 a 20 horas al día y, cuando se despiertan, parecen apáticos y se vuelven a dormir rápidamente.^{11,30}

La pérdida de las neuronas de orexina causa somnolencia, pero no aumenta la cantidad total de sueño, por lo que los investigadores siguen buscando otros sistemas que promuevan la vigilia en estas regiones.²⁹ Una población de neuronas GABAérgicas en el hipotálamo lateral inerva el núcleo reticular del tálamo, y la fotoactivación de estas neuronas despierta rápidamente a los ratones del sueño NREM, mientras que la fotoinhibición aumenta las ondas lentas y alarga los episodios de sueño NREM.³⁰

Otra población de neuronas GABAérgicas del hipotálamo lateral inerva las regiones cerebrales que promueven el sueño, y la activación quimiogénica de estas neuronas promueve la vigilia durante varias horas.³⁰ Las neuronas GABAérgicas en el hipotálamo lateral y posterior también tienen efectos potentes en la búsqueda de alimentos y otras recompensas.³¹

Adenosina

La adenosina es otro neurotransmisor importante en el sistema nervioso central, con influencias directas sobre el sueño, funciona como neurotransmisor inhibitorio, participa en los procesos que facilitan el sueño. En mamíferos inferiores la infusión de adenosina, reduce el periodo de vigilia, al administrar sustancias como la desoxicofornicina, inhibidor de la enzima que degrada la adenosina (adenosín desaminasa) se incrementa el sueño NREM.³²

Mediante técnicas de microdiálisis se ha demostrado que la acumulación de adenosina en el cerebro propicia el sueño. Además, se ha identificado que en humanos la adenosina tiene variaciones circadianas. Algunos antagonistas de receptores de la adenosina como cafeína, teofilina, y en general las xantinas son usados como estimulantes del sistema nervioso central para prolongar el estado de vigilia.³²

En la región de los núcleos preópticos ventrolaterales del hipotálamo anterior, existen abundantes receptores de adenosina que desencadenan un fenómeno inhibitorio mediante GABA en los centros que mantiene la vigilia. Algunos estudios en mamíferos inferiores, señalan que los niveles de adenosina varían, observándose mayores niveles de adenosina

en ratas de edad avanzada, se infiere que puede estar relacionado con los cambios de sueño durante el envejecimiento en los humanos.^{32,33}

Melatonina

La melatonina es una hormona endógena del sistema nervioso central, actúa de manera paracrina y se produce en la glándula pineal, está relacionada con el proceso de inducción del sueño y sincronización interna del ritmo circadiano de los mamíferos. A nivel del núcleo supraquiasmático actúa como mensajero hormonal, en función de regular su actividad.^{27,34}

La síntesis de la melatonina también se produce en otras áreas fuera de la glándula pineal como en retina, intestino o glándulas lacrimales, pero en estas áreas cumple con una función paracrina.²⁷ El núcleo supraquiasmático del hipotálamo recibe estímulos desde la retina por medio del tracto retino-hipotalámico y durante las horas de oscuridad las eferencias del núcleo supraquiasmático estimulan a la glándula pineal produciendo secreción de melatonina. Dicha estimulación es suprimida por la luz, en especial la luz brillante.³⁴

La producción de melatonina está influenciada por factores tales como la edad (más abundante en niños), la estación del año (en verano la secreción de melatonina se adelanta y en invierno se retrasa), el ciclo menstrual, estrés o ejercicio, tiempo diario de exposición al sol, algunos fármacos como las benzodiazepinas-bloqueantes e incluso algunas patologías como en la cirrosis hepática la producción de melatonina está disminuida.³⁴

Hormonas

Existen algunas hormonas que se encuentran involucradas en el ritmo circadiano del sueño-vigilia. Dentro de estas hormonas, se encuentran involucradas, la hormona del crecimiento, que aumenta durante el sueño, alcanzando su punto máximo inmediatamente después del inicio del sueño.^{2,36}

Existen estudios que revelan, que los niveles de hormona del crecimiento, medidos cada 30 segundos durante el sueño, aumentaron significativamente durante el sueño de ondas lentas en comparación con las etapas 1 y 2 y el sueño REM.³⁷ Por otro lado, diversos estudios en pacientes con trastorno de estrés posttraumático con alteraciones frecuentes del sueño, mostraron niveles plasmáticos de hormona del crecimiento nocturna más bajos que los sujetos sanos.³⁸

La secreción de melatonina presenta un fuerte ritmo circadiano, los estudios que han realizado desincronización forzada demuestran que los niveles de melatonina son altos durante la noche biológica frente al día.^{39,40}

La vía de secreción de melatonina se proyecta desde el núcleo paraventricular y luego a la médula espinal torácica superior, el ganglio cervical superior y la glándula pineal.⁴¹ La administración de melatonina de liberación sostenida o formulación transdérmica reduce la latencia del sueño, aumenta

el tiempo total de sueño y mejora el mantenimiento del sueño.⁴³ La administración de melatonina aumenta la frecuencia del huso del sueño en el EEG.^{41,43}

En otro estudio, la eficiencia promedio del sueño de sujetos sanos a los que se les administró melatonina exógena aumentó en un 88% durante la noche circadiana, momento en el que estaba presente la melatonina endógena. La melatonina también confiere un efecto cronobiótico y puede facilitar el mantenimiento de un ciclo óptimo de sueño y vigilia.^{42,44} Los sujetos ciegos con un trastorno del ritmo circadiano, fueron incorporados a un ritmo de 24 horas después de la administración de melatonina.⁴⁵

El cortisol exhibe ritmo circadiano, su nivel aumenta rápidamente en medio de la noche biológica y alcanza su punto máximo durante la mañana biológica.^{45,46} La vía neuronal implicada en la regulación del cortisol se proyecta desde el SCN al PVN y luego a la corteza suprarrenal a través de la médula espinal.⁴⁷

Etapas del sueño por electroencefalografía

El sueño es un proceso que tiene un ciclo y un ritmo circadiano, y este presenta cambios durante el proceso de desarrollo del ser humano, por ejemplo, los recién nacidos tienen una evolución de los estadios de sueño que se pasan aproximadamente 50% de sus ciclo de sueño en fase REM (Rapid Eye Movement) o MOR (Rápidos Movimientos Oculares), conocido como sueño activo e ingresan de forma directa al sueño MOR, que después entran a una fase de transición, para finalmente entrar al sueño tranquilo o sueño NREM, este grupo etario tiende a dormir en intervalos cortos de 12 a 18 horas y conforme alcanzan edades de entre 5 a 10 años, la demanda de sueño se va reduciendo, llegando a la edad de la adolescencia donde requieren dormir de 8 a 9 horas.⁴⁸

Mecanismo

Para entender las fases del proceso de sueño-vigilia, es necesario vincularlo con los hallazgos EEG (electroencefalógrafos), de esta manera se detallan cada una de las fases por datos que se observan en los registros del EEG.^{48,49}

El sueño se divide en 5 fases: vigilia, N1, N2, N3 y R. Las etapas N1 a N3 han considerado el sueño de movimientos oculares no rápidos, cada una de las cuales entra progresivamente en un sueño más profundo. El sueño se organiza en etapas secuenciales de 30 segundos, y a cada una de estas etapas se le asigna una etapa de sueño específica. La mayor parte del sueño se pasa en la etapa N2.⁴⁹

Despertar

La primera etapa es la vigilia o etapa W, que además depende de si los ojos están abiertos o cerrados. Durante la vigilia con los ojos abiertos, hay ondas alfa y beta presentes, con predominio beta.⁵⁰ A medida que los individuos se adormecen y los ojos se cierran, el ritmo alfa es el patrón predominante. Una época se considera etapa W si contiene más del

50% de ondas alfa y movimientos oculares asociados con la vigilia.^{50,51}

N1 (etapa 1)

Esta es la etapa más ligera del sueño y comienza cuando más del 50% de las ondas alfa se reemplazan con actividad de frecuencia mixta de baja amplitud. Físicamente existe tono muscular presente en el músculo esquelético y la respiración tiende a ocurrir a un ritmo regular. Esta etapa tiende a durar de 1 a 5 minutos, constituyendo alrededor del 5% del ciclo total.⁵¹

N2 (etapa 2)

Esta etapa representa un sueño más profundo a medida que la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal disminuyen. Se caracteriza en el EEG por la presencia de husos de sueño, complejos K o ambos. Estos husos del sueño activarán las circunvoluciones temporales superiores, el cíngulo anterior, las cortezas insulares y el tálamo. Los complejos K muestran una transición a un sueño más profundo. Son ondas deltas largas y únicas que solo duran un segundo.⁵¹

A medida que sobreviene un sueño más profundo y el individuo pasa a N3. Todas sus ondas serán reemplazadas por ondas delta. El sueño de la etapa 2 dura alrededor de 25 minutos en el ciclo inicial y se alarga con cada ciclo sucesivo, y eventualmente consiste en aproximadamente el 50% del sueño total.⁵¹

N3 (etapa 3)

Esta se considera la etapa más profunda del sueño y se caracteriza por una frecuencia mucho más lenta con señales de alta amplitud conocidas como ondas delta. Esta etapa es la más difícil de despertar y, para algunas personas, incluso los ruidos fuertes (más de 100 decibeles) no los despertarán. A medida que las personas envejecen, tienden a pasar menos tiempo en este sueño lento de ondas delta y más tiempo en la etapa N2 del sueño. Aunque esta etapa tiene el mayor umbral de excitación, si alguien se despierta durante esta etapa, tendrá una fase transitoria de confusión mental. Esto se conoce como inercia del sueño. Las pruebas cognitivas muestran que las personas que se despiertan durante esta etapa tienden a tener un rendimiento mental moderadamente deteriorado durante 30 minutos a una hora. Esta es la etapa en la que el cuerpo repara y regenera sus tejidos, desarrolla huesos y músculos y fortalece el sistema inmunológico.⁵¹

Sueño REM

Esta es la etapa asociada con los sueños. Curiosamente, el EEG es similar a un individuo despierto, pero los músculos esqueléticos son atónicos y sin movimiento. La excepción son los músculos respiratorios oculares y diafragmáticos, que permanecen activos. Sin embargo, la frecuencia respiratoria se ve alterada, siendo más errática e irregular. Esta etapa generalmente comienza 90 minutos después de que se duerme, y cada uno de sus ciclos REM se alarga durante la noche. El primer período suele durar 10 minutos y el último puede durar hasta una hora.^{52,53}

Modelos de control del sueño NREM

El sueño NREM se basa claramente en neuronas en el área preóptica, prosencéfalo basal, el tronco del encéfalo y posiblemente la corteza, pero aún se está estableciendo cómo estas generan transiciones al sueño NREM y cómo mantienen el sueño NREM. El área preóptica ventrolateral inhibe muchas regiones del cerebro que promueven la vigilia, y estas regiones a su vez inhiben el área preóptica ventrolateral. Un modelo propone que esta inhibición mutua genera patrones de actividad similares a un interruptor eléctrico flip-flop.⁹

CONCLUSIÓN

A pesar de resultar un proceso tan complejo y desconocido, se descubrió que el sueño es un proceso en el cual presenta cambios durante el desarrollo humano y presenta una relación existente de la presión homeostática del sueño y del ritmo circadiano, para entenderlo se debe vincular con los hallazgos EEG. Dentro de los factores encontrados que aumentan la vigilia hace parte la liberación de adrenalina, la serotonina, la dopamina, las anfetaminas y modafinilo, la histamina, las neuronas colinérgicas, además, de las neuronas que producen GABA y glutamato, y por último, las orexinas. Las hormonas y neurotransmisores que promueven las transiciones al sueño NREM y reduce la vigilia están los fármacos que reducen la liberación de noradrenalina, los antagonistas de la dopamina, los agonistas de la histamina H1, pérdida de neuronas de orexina y lesiones en el hipotálamo lateral y posterior.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- [1] Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):114-126. doi:10.1038/nrn2762
- [2] Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci.* 2014;8. doi:10.3389/fnsys.2014.00046
- [3] Gaultney JF. The Prevalence of Sleep Disorders in College Students: Impact on Academic Performance. *J Am Coll Health.* 2010;59(2):91-97. doi:10.1080/07448481.2010.483708
- [4] Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Rev Fac Med (Méx).* 2013;56(4):11.
- [5] Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.* 2016;29(1):5-9. doi:10.2337/diaspect.29.1.5
- [6] Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):92-98. doi:10.1002/cne.20770
- [7] Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J Biol Rhythms.* 2006;21(6):482-493. doi:10.1177/0748730406294627
- [8] Schwartz JRL, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):367-378. doi:10.2174/157015908787386050
- [9] Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep State Switching. *Neuron.* 2010;68(6):1023-1042. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032
- [10] Gallopin T, Fort P, Eggermann E, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature.* 2000;404(6781):992-995. doi:10.1038/35010109
- [11] Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of Sleep and Wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087-1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
- [12] Peplow M. Structure: The anatomy of sleep. *Nature.* 2013;497(7450):S2-S3. doi:10.1038/497S2a
- [13] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93(4):747-765. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.014
- [14] Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res.* 2000;115(2):183-204. doi:10.1016/S0166-4328(00)00258-8
- [15] Luppi P-H, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience.* 1995;65(1):119-160. doi:10.1016/0306-4522(94)00481-J
- [16] Aton SJ, Colwell CS, Harnar AJ, Waschek J, Herzog ED. Vasopressin-intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci.* 2005;8(4):476-483. doi:10.1038/nn1419
- [17] Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci.* 2010;13(12):1526-1533. doi:10.1038/nn.2682
- [18] Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia Caused by Serotonin Depletion is Due to Hypothermia. *Sleep.* 2015;38(12):1985-1993. doi:10.5665/sleep.5256
- [19] Ito H, Yanase M, Yamashita A, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Mol Brain.* 2013;6(1):59. doi:10.1186/1756-6606-6-59
- [20] Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic Role in Stimulant-Induced Wakefulness. *J Neurosci.* 2001;21(5):1787-1794. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-05-01787.2001
- [21] Parmentier R, Zhao Y, Perier M, et al. Role of histamine H1-receptor on behavioral states and wake maintenance during deficiency of a brain activating system: A study using a knockout mouse model. *Neuropharmacology.* 2016;106:20-34. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.014
- [22] Zant JC, Kim T, Prokai L, et al. Cholinergic Neurons in the Basal Forebrain Promote Wakefulness by Actions on Neighboring Non-Cholinergic Neurons: An Opto-Dialysis Study. *J Neurosci.* 2016;36(6):2057-2067. doi:10.1523/JNEUROSCI.3318-15.2016
- [23] Xu M, Chung S, Zhang S, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1641-1647. doi:10.1038/nn.4143

- [24] Boucetta S, Cisse Y, Mainville L, Morales M, Jones BE. Discharge Profiles across the Sleep-Waking Cycle of Identified Cholinergic, GABAergic, and Glutamatergic Neurons in the Pontomesencephalic Tegmentum of the Rat. *J Neurosci*. 2014;34(13):4708-4727. doi:10.1523/JNEUROSCI.2617-13.2014
- [25] Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nat Commun*. 2015;6(1):8744. doi:10.1038/ncomms9744
- [26] Wang H-L, Morales M. Pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci*. 2009;29(2):340-358. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06576.x
- [27] Fisher SP, Sugden D. Endogenous Melatonin is Not Obligatory for the Regulation of the Rat Sleep-Wake Cycle. *Sleep*. 2010;33(6):833-840. doi:10.1093/sleep/33.6.833
- [28] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(1):322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322
- [29] Schöne C, Apergis-Schoute J, Sakurai T, Adamantidis A, Burdakov D. Coreleased Orexin and Glutamate Evoke Nonredundant Spike Outputs and Computations in Histamine Neurons. *Cell Rep*. 2014;7(3):697-704. doi:10.1016/j.celrep.2014.03.055
- [30] Herrera CG, Cadavieco MC, Jago S, Ponomarenko A, Korotkova T, Adamantidis A. Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*. 2016;19(2):290-298. doi:10.1038/nn.4209
- [31] Venner A, Anaclet C, Broadhurst RY, Saper CB, Fuller PM. A Novel Population of Wake-Promoting GABAergic Neurons in the Ventral Lateral Hypothalamus. *Curr Biol*. 2016;26(16):2137-2143. doi:10.1016/j.cub.2016.05.078
- [32] Murillo-Rodríguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience*. 2004;123(2):361-370. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.09.015
- [33] Morairty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience*. 2004;123(2):451-457. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.066
- [34] Díaz-Negrillo A. Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. 2013;18(1):9.
- [35] Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-143. doi:10.1111/jsr.12371
- [36] Pietrowsky R, Meyrer R, Kern W, Born J, Fehm H. Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):683-687. doi:10.1210/jcem.78.3.8126142
- [37] Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-Second Sampling of Plasma Growth Hormone in Man: Correlation with Sleep Stages*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):854-861. doi:10.1210/jcem-72-4-854
- [38] Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(6):1441-1450. doi:10.1210/jcem.74.6.1592892
- [39] van Lier HJ, Vermetten E, Lentjes E, Arends J, Westenberg H. Decreased nocturnal growth hormone secretion and sleep fragmentation in combat-related posttraumatic stress disorder; potential predictors of impaired memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(9):1361-1369. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.03.009
- [40] Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, et al. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E463-E472. doi:10.1210/jc.2010-2098
- [41] Tecler-Mariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol*. 1999;406(2):171-182. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19990405)406:2<171::AID-CNE3>3.0.CO;2-U
- [42] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of Free-Running Circadian Rhythms by Melatonin in Blind People. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1070-1077. doi:10.1056/NEJM200010123431503
- [43] Aeschbach D, Lockyer BJ, Dijk D-J, et al. Use of Transdermal Melatonin Delivery to Improve Sleep Maintenance During Daytime. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(4):378-382. doi:10.1038/clpt.2009.109
- [44] Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human Phase Response Curves to Three Days of Daily Melatonin: 0.5 mg Versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3325-3331. doi:10.1210/jc.2009-2590
- [45] Wehr TA, Moul DE, Barbato G, et al. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1993;265(4):R846-R857. doi:10.1152/ajpregu.1993.265.4.R846
- [46] Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(11):4453-4458. doi:10.1073/pnas.0808180106
- [47] Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway: Suprachiasmatic adrenal interaction. *Eur J Neurosci*. 1999;11(5):1535-1544. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00575.x
- [48] Memar P, Faradji F. A Novel Multi-Class EEG-Based Sleep Stage Classification System. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2018;26(1):84-95. doi:10.1109/TNSRE.2017.2776149
- [49] Malik J, Lo Y-L, Wu H. Sleep-wake classification via quantifying heart rate variability by convolutional neural network. *Physiol Meas*. 2018;39(8):085004. doi:10.1088/1361-6579/aad5a9
- [50] Varga B, Gergely A, Galambos Á, Kis A. Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (*Canis familiaris*). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions. *Animals*. 2018;8(7):107. doi:10.3390/ani8070107

- [51] Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. Accessed January 24, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
- [52] della Monica C, Johnsen S, Atzori G, Groeger JA, Dijk D-J. Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20–84 Years. *Front Psychiatry*. 2018;9:255. doi:10.3389/fpsy.2018.00255
- [53] Ferri R, Rundo F, Silvani A, et al. REM Sleep EEG Instability in REM Sleep Behavior Disorder and Clonazepam Effects. *Sleep*. 2017;40(8). doi:10.1093/sleep/zsx080