

SUEÑO, MEMORIA Y APRENDIZAJE

MARÍA TERESA ACOSTA

National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA

Resumen Las investigaciones recientes demuestran que mientras estamos tranquilamente durmiendo nuestro cerebro está muy ocupado procesando la información obtenida a lo largo del día. Asimismo, la falta de sueño ocasiona problemas en la consolidación de la memoria. El sueño juega un papel fundamental en el adecuado desarrollo del cerebro en crecimiento y muchos de los fenómenos de plasticidad cerebral ocurren durante el sueño. A nivel celular, los ciclos circadianos coordinan complejos mecanismos de “encender y apagar” genes y estructuras que regulan individualmente y colectivamente las funciones de cada célula del organismo y a su vez de cada órgano, cada sistema fisiológico, para finalmente producir un perfecto equilibrio en el funcionamiento mental, emocional y sistémico del individuo. El sueño influye en los procesos de memoria, aprendizaje, estados de ánimo y comportamiento, en las respuestas inmunológicas, procesos metabólicos, niveles de hormonas, digestión y muchas más funciones fisiológicas. Aquí presentamos una breve revisión de tres aspectos fundamentales relacionados con el sueño, enfocado especialmente en el efecto que tienen en procesos de aprendizaje y memoria: a. actividad eléctrica cerebral durante el sueño y correlación neuroanatómica con los mecanismos fisiológicos de memoria y aprendizaje; b. ciclos circadianos y su importancia en el funcionamiento de diferentes sistemas fisiológicos; c. algunos ejemplos de trastornos clínicos asociados con trastornos del sueño y sus repercusiones en aprendizaje y memoria.

Palabras clave: sueño, memoria, aprendizaje, sueño de movimientos oculares rápidos, sueño sin movimientos oculares rápidos, ciclos circadianos

Abstract *Sleep, memory and learning.* Recent studies have demonstrated that while we are sleeping, our brain is very busy processing all information we have acquired along the day. Lack of sleep has shown to produce deficits in memory consolidation and plays an important role in brain development and brain plasticity in the several developmental stages of the human brain. At the cellular level, circadian cycles coordinate complex mechanism that “turn on and off” genes and cellular structures regulating individual cell functions to impact global organ and systems physiological activities. At the end a perfect and coordinated equilibrium in the mental, emotional and physiological is the goal of this complex process. Sleep impacts memory, learning, mood, behavior, immunological responses, metabolism, hormone levels, digestive process and many more physiological functions. We present a review of three basic aspects related with sleep: a. brain electrical activity during the sleep and neuroanatomic correlation with mechanism related with memory and learning; b. circadian cycles and impact in several physiological systems; c some examples of clinical disorders associated with sleep disorders and impact in learning and memory.

Key words: sleep, memory, learning, circadian cycles, rapid eye movement-sleep, non-rapid eye movement-sleep

¿Cuántas veces hemos oído decir la expresión: “necesito consultarlo con la almohada”, al momento que debemos tomar una decisión difícil o importante? Y cuantas veces después de “dormir en el problema”, vemos que, la información necesaria para la toma de decisiones empieza a tener sentido y se ve con mayor claridad lo que era difícil discernir el día anterior. Además, podemos poner en contexto la información nueva y previa para resolver más efectivamente el problema que parecía imposible de

resolver. En ese momento es también claro que factores emocionales que dificultaban la evaluación objetiva de la información, después de “una noche de dormir en el problema”, pierden la intensidad emocional inicial y se aprecian más objetivamente.

Y es que esta manera popular de “ganar tiempo” para meditar, pensar detenidamente, confrontar nuestro conocimiento con nuestras experiencias y permitarnos tomar una decisión mejor “pensada”, está basada no solo en la necesidad de “tomarse” un tiempo mayor para analizar el problema, sino en el conocimiento científico actual que ha permitido identificar el papel que los estados del sueño juegan en la formación de memorias, la identificación de la información que es pertinente preservar y la que se debe desechar. Esto es especialmente importante en aquellas

decisiones que involucran simultáneamente componentes emocionales y no emocionales¹. En estas situaciones, los períodos de sueño juegan un papel fundamental en eliminar el “ruido” (o información innecesaria) y así poder confrontar la información nueva con aquella previamente establecida en nuestro cerebro y de una manera sistemática analizar colecciones completas de “memorias” almacenadas previamente, para ponerlas en conjunto y así darle el significado apropiado de acuerdo con la nueva información recibida².

A pesar de que desde hace mucho tiempo existía la noción de que el sueño mejoraba el aprendizaje, es solo en los últimos 20 años que se ha podido entender mejor como esto sucede. Las investigaciones recientes demuestran que mientras estamos tranquilamente durmiendo, nuestro cerebro esta muy ocupado procesando la información obtenida a lo largo del día². La información obtenida hoy, será más efectiva después de una buena noche de sueño. La falta de sueño ocasiona problemas en la consolidación de la memoria. Hoy se conoce que en algunas condiciones clínicas como el trastorno del espectro autista (TEA), esquizofrenia, o en situaciones adquiridas como en el caso de los trabajadores nocturnos^{3, 4}, se encuentra una alta frecuencia de patrones anormales de sueño. El sueño juega un papel fundamental en el adecuado desarrollo del cerebro en crecimiento e importantes procesos de plasticidad cerebral ocurren durante el sueño^{1, 2}.

Sin embargo, aún estamos lejos de comprender completamente las funciones que el sueño ejerce en los procesos de memoria, aprendizaje, metabolismo, homeostasis y en general en el funcionamiento adecuado del individuo. Complejos mecanismos que incluyen activación sincrónica y coordinada de áreas en el cerebro proporcionan el fundamento necesario para que estos mecanismos de consolidación de memoria se lleven a cabo. A nivel celular, los ciclos circadianos coordinan complejos mecanismos de “encender y apagar” genes y estructuras que regulan individualmente y colectivamente las funciones de cada célula del organismo y a su vez de cada órgano, cada sistema fisiológico, para finalmente producir un perfecto equilibrio en el funcionamiento mental, emocional y sistémico del individuo⁵. El sueño influye en los procesos de memoria, aprendizaje, estados de ánimo y comportamiento, en las respuestas inmunológicas, procesos metabólicos, niveles de hormonas, digestión y muchas más funciones fisiológicas. Y hoy sabemos como, alteraciones innatas o ambientales del sueño, se asocian con afecciones tan variadas como desórdenes emocionales, diabetes, enfermedad cardiovascular, entre muchas otras^{6, 7}. Presentamos una breve revisión de tres aspectos relacionados con el sueño: a. actividad eléctrica cerebral durante el sueño y correlación neuroanatómica con los mecanismos fisiológicos de memoria y aprendizaje; b. ciclos circadianos y su importancia en el funcionamiento

de diferentes sistemas fisiológicos; c. algunos ejemplos de trastornos clínicos asociados con trastornos del sueño y sus repercusiones en aprendizaje y memoria.

Actividad eléctrica cerebral durante el sueño

Los estados de sueño y vigilia se caracterizan por cambios específicos en la actividad neuronal, patrones electrofisiológicos y eventos moleculares que ocurren a nivel sináptico y del núcleo neuronal. Estos cambios soportan los procesos de consolidación de la información en el hipocampo y en los circuitos corticales⁸. Adicionalmente, la interacción entre el hipocampo y la corteza prefrontal durante el sueño contribuye al depósito a largo plazo de la información obtenida, para ser utilizada posteriormente.

El sueño se clasifica electrofisiológicamente en dos estados: sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño sin-MOR (sueño NMOR o sueño de ondas lentas o sueño sincronizado)⁸.

El sueño NMOR contribuye especialmente a la homeostasis sináptica global en las redes neo-corticales, al promover la reducción o “limpieza” de las conexiones redundantes o “inútiles” que se potenciaron durante la vigilia anterior. Adicionalmente, el sueño NMOR apoya la consolidación de memoria episódica dependiente del hipocampo al incrementar la conectividad sináptica a este nivel. Dos tipos de actividad eléctrica son importantes en este período del sueño. Las ondas lentas y los husos de sueño. Estos dos fenómenos eléctricos son fundamentales en los procesos de aprendizaje y han sido ampliamente correlacionado con procesos madurativos y de aprendizaje.

Las ondas lentas se presentan como oscilaciones cíclicas a una frecuencia de 0.5 a 4 veces por segundo, regula la actividad de las neuronas de la corteza cerebral. Su frecuencia disminuye en la medida en que su amplitud aumenta al hacerse el sueño más profundo.

Los “husos de sueño” (o ritmo sigma) que son medidos por el electroencefalograma (EEG) como ráfagas de actividad eléctrica en el rango de 10-15 HZ, se caracterizan por su morfología que les da su nombre y su carácter oscilatorio. Su aparición define el inicio del estado 2 del sueño NMOR y representa el momento en que se produce una “desconexión” del medio ambiente, modulando la influencia de los estímulos externos. Los husos de sueño son muy estables noche tras noche en cada individuo y su morfología y patrón oscilatorio han sido usados como marcadores de desarrollo, porque cambios en las propiedades de los husos de sueño pueden ser seguidos longitudinalmente a lo largo de la vida del individuo⁹. Además, juegan un papel fundamental en la plasticidad sináptica dependiente de sueño y en la consolidación de la memoria. Se originan en el núcleo reticular del tálamo, estructura cerebral que está compuesta de neuronas

GABA que se proyectan a neuronas talámicas glutamínicas que a su vez se proyectan a la corteza cerebral³. De esta manera el núcleo reticular del tálamo sirve como una “puerta de entrada” para toda la información que es distribuida virtualmente a todas las partes del cerebro.

Estos husos de sueño tienen su propio ritmo de recurrencia, ocurriendo aproximadamente cada 5 segundos de intervalo y a su vez coordinan las ondas agudas en el hipocampo, las cuales se correlacionan con la generación de memorias a nivel del hipocampo. De esta manera, estas ondas lentas, asumen el papel de “directores de orquesta” coordinando el ritmo y las oscilaciones entre los husos de sueño y las ondas agudas del hipocampo. El complejo proceso de sinergismo entre estas oscilaciones determina no solo la activación de la memoria sino también las conexiones entre neuromas que permiten afianzar y potencializar los depósitos de información. La activación de las conexiones neuronales entre el hipocampo y la corteza cerebral, promueven los procesos de consolidación de la memoria. Estos fenómenos se llevan a cabo integrando la información nuevamente adquirida con aquella información previamente consolidada o depositada en los mecanismos neurales. Un proceso de selección e integración de la información selectivamente se lleva a cabo para hacer esta información más eficiente.

Por su parte el sueño MOR parece tener un papel fundamental en el desarrollo normal⁴. Asimismo, durante el sueño MOR la amígdala y el sistema límbico se activan especialmente, por lo cual se ha sugerido que este estadio de sueño se asocia especialmente con memorias de tipo emocional. El aumento de la actividad ponto-tálamo-cortical que se observa durante el sueño-MOR parece ser el resultado de la estimulación neuronal endógena necesaria para estabilizar conexiones sinápticas duraderas¹ mediante mecanismos de selección de eliminación de conexiones redundantes y preservación de aquellas más efectivas². Este período de sueño MOR se origina en el tallo cerebral y se caracteriza por una abundancia del neurotransmisor acetilcolina, combinado con una ausencia casi completa de neurotransmisores monoamínicos como histamina, serotonina y noradrenalina. Las demandas metabólicas cerebrales durante el sueño MOR son equivalentes o exceden las presentes durante la vigilia, comparadas con solo el 40% menos en el sueño NMOR. Esta etapa del sueño se considera un período privilegiado para los fenómenos de plasticidad cerebral y fundamental en la configuración sináptica del cerebro en desarrollo^{1,2}.

Ciclos circadianos y sueño

El ciclo de sueño-vigilia es probablemente el más prominente de los ritmos circadianos en los humanos. Estos ritmos están presentes en virtualmente todos los procesos fisiológicos y funciones del individuo y son generados

por un marcapasos circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior. El sistema de marcapasos circadiano está formado por tres componentes: un oscilador circadiano con un ritmo de aproximadamente 24 horas, unas vías de entrada o aferentes para la luz y otros estímulos que sincronizan este marcapaso con el ciclo medioambiental de luz/oscuridad y un ritmo de salida que son regulados por el marcapasos. Los ciclos circadianos son intrínsecos a cada organismo y en ausencia de un estímulo sincronizante, continúan ciclando con una periodicidad aproximada de 24 horas. Los ciclos circadianos están sincronizados principalmente con los patrones ambientales de luz/oscuridad.

En los humanos, la luz es el más efectivo agente sincronizante. La información luminosa alcanza el sistema circadiano principalmente por vía directa usando el tracto retino hipotalámico. Los fotorreceptores primarios están localizados en las células ganglionares de la retina. La luz, la administración externa de melatonina y el ejercicio producen cambios en estos ciclos.

Los ciclos de sueño vigilia están regulados por una compleja interacción entre los ritmos circadianos endógenos y los procesos homeostáticos así como factores ambientales. Este ritmo circadiano endógeno y regido por el “reloj biológico” que hace mantener el estado de alerta, especialmente temprano en la mañana, facilita la consolidación del sueño en la noche. Los procesos homeostáticos dependen a su vez de la acumulación de sueño anterior que a su vez dependen del previo estado de vigilia. Comportamientos adicionales como alimentación, también son importantes para regular estos estados de sueño-vigilia.

Los ritmos circadianos no son importantes solo en el sueño, también lo son en la regulación hormonal, alimentación y funcionamiento del sistema digestivo, actividad cerebral, regeneración celular entre otras funciones. La secreción de melatonina es baja durante el día y se incrementa durante la noche. Cada célula en el organismo tiene su “propio reloj circadiano” y comparten una compleja maquinaria molecular-genética con el NSQ que regulan el funcionamiento de cada sistema fisiológico. Estos ritmos, llamados “osciladores periféricos” responden a estímulos específicos a cada tejido, pero están regulados por el funcionamiento del NSQ⁶.

Aun cuando está más allá del objetivo de esta revisión, es importante tener en cuenta que aspectos que alteran los ritmos circadianos, van a afectar los procesos de memoria y aprendizaje.

Diagnósticos clínicos asociados con déficit en el sueño

Estudios en niños con TEA han identificado diferentes anomalías en sueño MOR, cuando se comparan con

otros trastornos del desarrollo o con niños normales. En el grupo de niños con TEA se ha encontrado un tiempo total de sueño menor en total, menor porcentaje de sueño MOR comparado con sueño de ondas lentas, en particular pobre organización, disminución de la cantidad de sueño MOR durante la noche¹⁰. Se ha propuesto que la falta de sueño MOR en pacientes con TEA puede indicar una falta en la organización neuronal¹¹ que no está relacionada con la capacidad intelectual, pero que puede servir de ventana para entender mejor las anormalidades en neurotransmisores en esta condición⁴.

En individuos con esquizofrenia también existen alteraciones en los patrones de sueño y a su vez estos se correlacionan con cambios en los procesos de consolidación de memoria comparados con individuos normales o con otros problemas cognoscitivos³.

Múltiples estudios en trabajadores nocturnos han permitido identificar cómo los trastornos ocasionados en el sueño en personas que por efecto de su trabajo deben cambiar sus hábitos de sueño y los ritmos circadianos, se asocian con un incremento aumentado de problemas cardiovasculares, demencia, obesidad, cáncer, infertilidad, enfermedades psiquiátricas entre otras^{5, 7, 12}.

Conclusiones

El tiempo que pasamos durmiendo ha pasado de ser una "pérdida de tiempo" como se creyó en algún momento, a ser hoy un período fundamental para la homeostasis y buen funcionamiento fisiológico de cada individuo. A nivel cognoscitivo, los procesos de aprendizaje y memoria se consolidan y se decantan emocionalmente después de una noche de sueño. Múltiples estudios hoy se enfocan en la identificación de patrones tempranos de análisis espectral de sueño como biomarcadores para la identificación de problemas del desarrollo como en el caso de TEA o esquizofrenia. Se están haciendo esfuerzos adicionales en este momento en la búsqueda de posibles tratamientos que permitan normalizar esos fenómenos

alterados en los patrones de sueño en estas entidades. El futuro se enfoca en mejores condiciones para dormir como una importante parte de la mejoría en la calidad de vida de los individuos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Payne JD, Stickgold R, Swanberg K, Kensinger EA. Sleep preferentially enhances memory for emotional components of scenes. *Psychol Sci* 2008; 19: 781-8.
2. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci* 2017; 20: 427-37.
3. Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R. Reduced sleep spindles in schizophrenia: a treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition? *Biol Psychiatry* 2016; 80:599-608.
4. Buckley AW, Rodriguez AJ, Jennison K, et al. Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 1032-7.
5. Maury E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: pii: E1597.
6. Reid KJ Assessment of circadian rhythms. *Neurol Clin* 2019; 37: 505-26.
7. Cheng P, Drake C. Shift work disorder. *Neurol Clin* 2019; 37: 563-77.
8. Navarro-Lobato I, Genzel L. The up and down of sleep: from molecules to electrophysiology. *Neurobiol Learn Mem* 2019; 160: 3-10.
9. Purcell SM, Manoach DS, Demanuele C, et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun* 2017; 8: 15930.
10. Buckley AW, Sassowe K, Rodriguez AJ, et al. An open label trial of donepezil for enhancement of rapid eye movement sleep in young children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 353-7.
11. Buckley AW, Scott R, Tyler A, et al. State-dependent differences in functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *EBioMedicine* 2015; 2: 1905-15.
12. Gotlieb N, Moeller J, Kriegsfeld LJ. Circadian control of neuroendocrine function: implications for health and disease. *Curr Opin Physiol* 2018; 5: 133-40.