

FIGURA 72.4

Registro polisomnográfico que muestra la fase 3 del sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM). Los electroencefalogramas (10 canales superiores) muestran una ocupación del 20-50% del *epoch* por ondas delta, según se define en la Figura 72.3. Véase la Figura 72.1 para una descripción del resto del montaje. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.4.)

www.medilibros.com

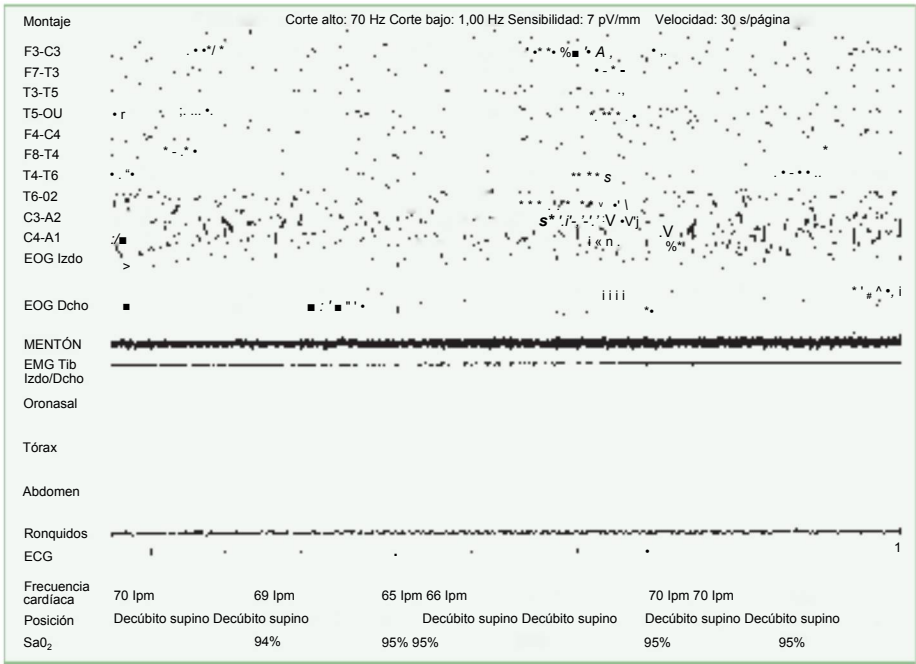


FIGURA 72.5

Registro polisomnográfico que muestra la fase 4 del sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM). Los electroencefalogramas (10 canales superiores) muestran una ocupación superior al 50% del *epoch* por ondas delta, según se define en la Figura 72.3. Véase la Figura 72.1 para una descripción del resto del montaje. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.5.)

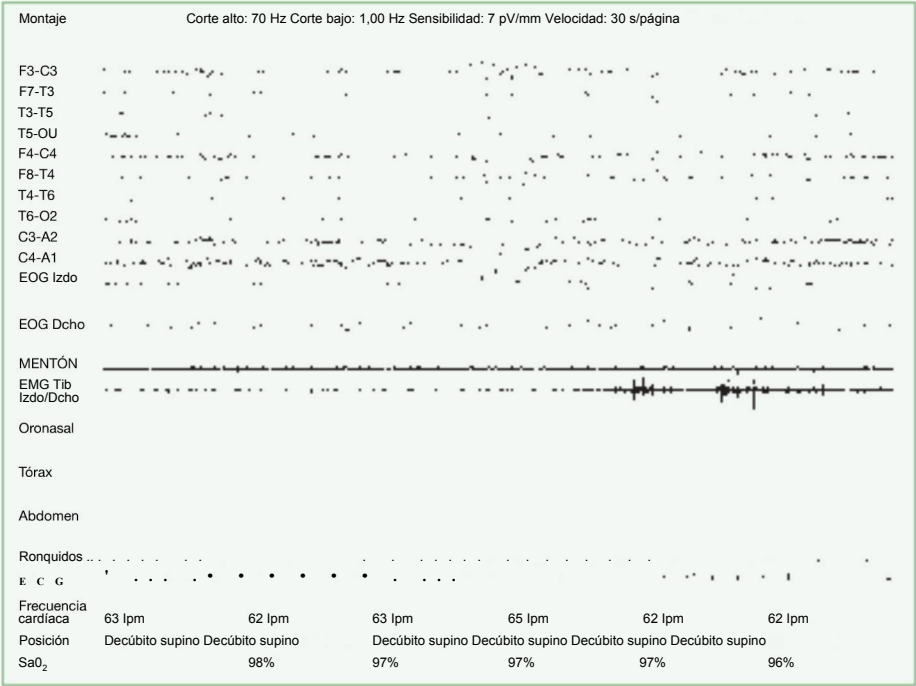


FIGURA 72.6

Registro polisomnográfico que muestra el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). Los electroencefalogramas (10 canales superiores) muestran una mezcla de actividades theta, algunas alfa y beta de baja amplitud entremezcladas con ondas en dientes de sierra (en el centro del registro), sobre todo en las derivaciones C3-A2 y C4-A1. Se observan movimientos oculares rápidos en los canales electrooculográficos. El electromiograma del mentón muestra hipotonía marcada, mientras que el electromiograma del músculo tibial muestra salvas mioclónicas fásicas. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.6.)

www.medilibros.com

TABLA 72.2

Resumen de las fases del sueño NREM y REM

| FASE DEL SUEÑO | DURACIÓN DEL SUEÑO (%) |
|----------------|------------------------|
| Sueño NREM | 75-80 |
| Fase 1 | 3-8 |
| Fase 2 | 45-55 |
| Fase 3 | 3-8 |
| Fase 4 | 10-15 |
| Sueño REM | 20-25 |
| Fase tónica | Continuo |
| Fase fásica | Intermitente |

NREM: movimientos oculares no rápidos; REM: movimientos oculares rápidos.

TABLA 72.3

Macroestructura del sueño

| |
|---|
| Fases y estados del sueño |
| Ciclos del sueño |
| Latencia del sueño |
| Eficiencia del sueño (cociente entre la duración total del sueño y el tiempo total pasado en la cama expresado en porcentaje) |
| Despertar después de iniciar el sueño |

TABLA 72.4

Microestructura del sueño

| |
|---------------------------|
| Despertares |
| Patrón alternante cíclico |
| Flusos de sueño |
| Complejos K |

Microestructura del sueño

La microestructura del sueño incluye fenómenos dinámicos momentáneos, como los despertares, definidos por la Task Force of the American Sleep Disorders Association (ASDA), denominada actualmente American Academy of Sleep Medicine (AASM), en 1992 y el patrón alternante cíclico (PAC) descrito en varias publicaciones por Terzano et al (2002). La microestructura también incluye complejos K y husos del sueño (Tabla 72.4). Según la definición operacional de la Task Force de la AASM, un *despertar* es un cambio en las variaciones de frecuencia del EEG que dura de 3 a 14 segundos e incluye actividades alfa, beta o theta, pero no husos ni ondas delta. El sujeto debe estar dormido durante 10 segundos seguidos antes de poder puntuar el des-

pertar. En el sueño REM, los despertares se puntúan sólo cuando se acompañan de un aumento concomitante de la amplitud electromiográfica (EMG) submentoniana. Salvo que se acompañen de variaciones en la frecuencia del EEG, los complejos K, ondas delta, artefactos y aumento de actividades EMG submentonianas no cuentan como despertares. El *índice de despertares* se define como el número de despertares por hora de sueño, y un índice de hasta 10 es normal.

A diferencia de los despertares habituales indicativos de una fragmentación del sueño, el PAC indica una inestabilidad del sueño.

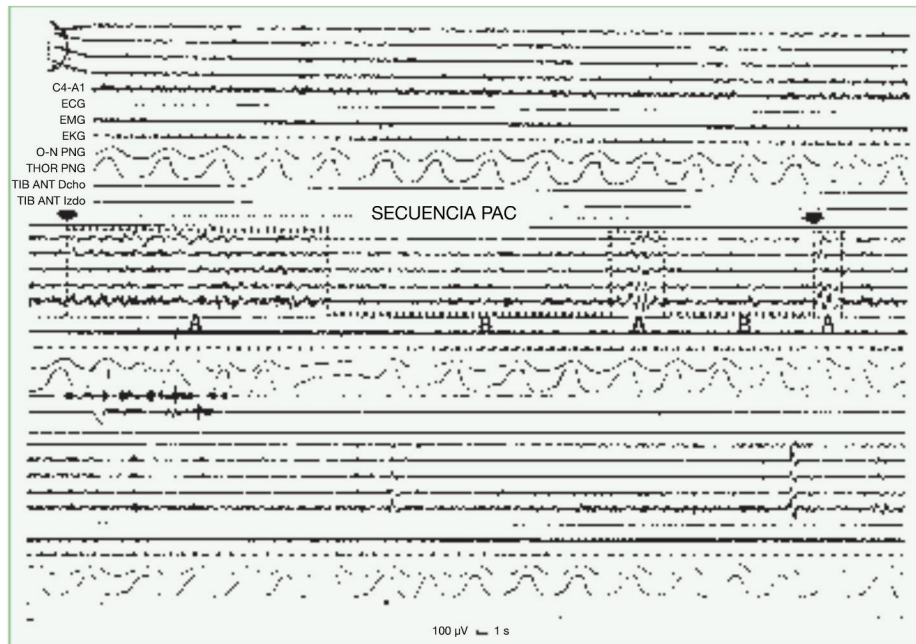


FIGURA 72.7 Registro polisomnográfico que muestra estiramientos consecutivos de patrón alternante no cíclico (no PAC) (*superior*), patrón alternante cíclico (PAC) (*medio*) y no PAC (*inferior*). La secuencia PAC, delimitada por dos *flechas negras*, muestra tres fases A y dos fases B, los requisitos mínimos para definir una secuencia PAC (al menos tres fases A sucesivas). Derivación electroencefalográfica (EEG) (5 canales superiores en el panel superior): FP2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2 y C4-A1. Se usa una derivación EEG similar para los canales medio e inferior. (De: Terzano, M. G., Parrino, L., Smerieri, A., et al. 2002, «Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep», *Sleep Med*, vol. 3, pág. 187.)

El PAC es un patrón repetitivo cíclico del EEG observado principalmente durante el sueño NREM que dura de 2 a 60 segundos. Una fase de PAC se caracteriza por potenciales aumentados en el EEG con contribuciones de ritmos lentos de alta amplitud sincrónicos y ritmos rápidos desincronizados en el registro EEG. Un ciclo de PAC consta de una fase inestable (fase A) y una fase relativamente estable (fase B) (Fig. 72.7). Durante la fase A se produce un aumento de la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial y el tono muscular. En individuos mayores y en diversos trastornos del sueño se observa un aumento de la frecuencia de PAC y de despertares. Se cree que un período sin PAC indica un estado de estabilidad sostenida. La evaluación de períodos PAC/no PAC es una técnica prometedora para entender el sueño normal y anormal.

Evolución de los patrones del sueño con la edad

La evolución del EEG y de los estados sueño/vigilia del feto, el lactante pretermino, el lactante a término, el preescolar, el adolescente y el adulto siguen una forma ordenada según la maduración del sistema nervioso central (SNC). Los factores neurológicos, ambientales y genéticos, además de trastornos comórbidos médicos y neurológicos, tendrán efectos significativos en estos cambios ontogenéticos. Las necesidades de sueño cambian de forma notable desde la lactancia hasta la vejez. Los recién nacidos tienen un patrón de sueño polifásico, con 16 horas de sueño al día. Las necesidades de sueño disminuyen a aproximadamente

10 horas al día hacia los 3-5 años de edad. En los preescolares el sueño adopta un patrón bifásico. Los adultos muestran un patrón de sueño monofásico, con una duración media de 7,5-8,0 horas por noche, aunque cambia otra vez a un patrón bifásico en la vejez.

El recién nacido pasa aproximadamente el 50% del tiempo en sueño REM, pero hacia los 6 años de edad este tiempo disminuye hasta el patrón normal del adulto (25%). Al quedarse dormido, un recién nacido entra inmediatamente en sueño REM o sueño activo, que se acompaña de movimientos inquietos de brazos, piernas y músculos faciales. En los prematuros con frecuencia es difícil diferenciar el sueño REM del estado de vigilia. A los 3 meses de edad se establece el patrón cíclico NREM/REM de sueño del adulto. Sin embargo, el ciclo REM/NREM es más corto en lactantes (aproximadamente 45-50 minutos) y aumenta a 60-70 minutos hacia los 5-10 años. El patrón normal cíclico del adulto es de 90-100 minutos hacia los 10 años de edad. Los husos de sueño empiezan a aparecer aproximadamente a los 3 meses de edad; los complejos K se observan aproximadamente a los 6 meses de edad. Un dato característico del sueño en la vejez es una notable atenuación de la amplitud de las ondas delta y, por tanto, durante la puntuación del sueño delta (que depende no sólo de la frecuencia, sino también de la amplitud de las ondas delta) el porcentaje de ondas delta disminuye. Otro dato característico durante la vejez son los despertares repetidos durante la noche, incluido despertarse temprano por la mañana. El porcentaje de sueño REM en ancianos sanos sigue siendo relativamente constante y la duración

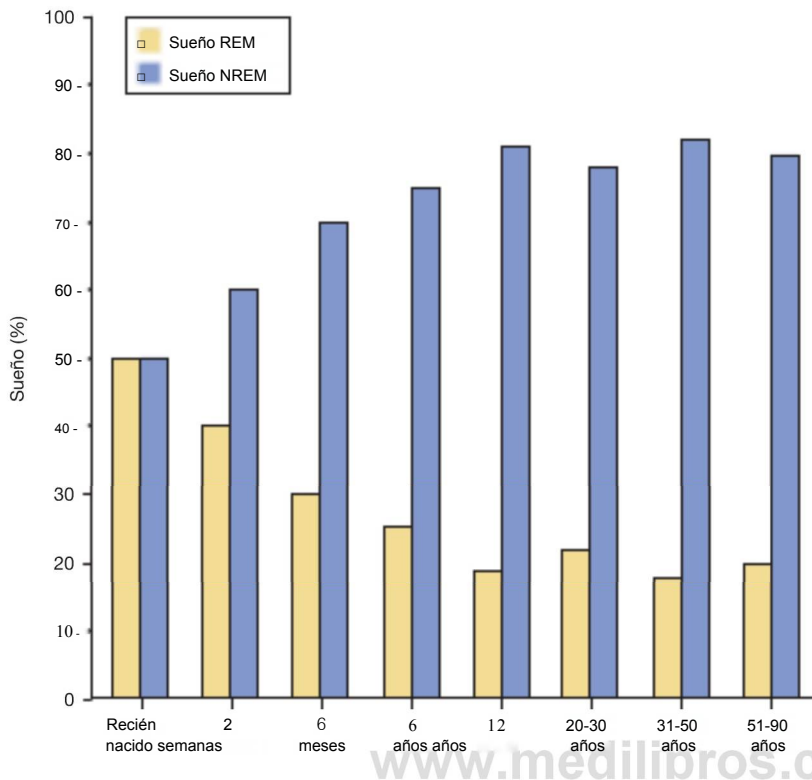


FIGURA 72.8 Gráfico que muestra los porcentajes de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) y movimientos oculares no rápidos (NREM) a diferentes edades. Obsérvense los acusados cambios de sueño REM en los primeros años de vida. (Modificado y adaptado de: Roffwarg, H. P., Muzullo, J. N. y Dement, W. C. 1966, «Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle», *Science*, vol. 152, pág. 604. Reproducido con permiso de: Chokroverty, S. 1999, *Sleep Disorders Medicine: Basic Science Technical Consideration and Clinical Aspects*, Boston, Butterworth-Heinemann, págs. 7-20.)

total de sueño en 24 horas no es diferente de la de los adultos jóvenes; sin embargo, los ancianos con frecuencia dan cabezadas durante el día y compensan el sueño perdido durante la noche. En la Figura 72.8 se presenta un esquema de la evolución de la distribución de las fases de sueño en recién nacidos, lactantes, niños, adultos y ancianos. En la Figura 72.9 se muestran los histogramas del sueño nocturno de un niño, un adulto joven y un anciano.

Hábitos de sueño

En función del hábito de sueño se identifican dos grupos de individuos: vespertinos y matutinos. Los vespertinos («búhos») tienen problemas para levantarse temprano y se encuentran cansados por la mañana; sin embargo, se encuentran como nuevos y muy activos al final del día. Estas personas funcionan mejor por la noche, se acuestan tarde y se levantan tarde. Por el contrario, los tipos matutinos («alondras») se despiertan temprano, descansados y como nuevos, y rinden más por la mañana. El ritmo de temperatura corporal muestra dos curvas diferentes en estos dos tipos de personas. La temperatura corporal alcanza el máximo vespertino 1 hora antes en los tipos matutinos que en los vespertinos. Con toda probabilidad los tipos matutinos y vespertinos están determinados por factores genéticos. Katzenberg et al (1998), con el Home-Ostberg Questionnaire de 19 ítems para determinar la «matutinidad/vespertinidad» en los ritmos circadianos humanos, descubrieron un polimorfismo del gen *CLOCK* asociado a la preferencia diurna humana. Uno de los dos alelos *H CLOCK* (3111C) se asocia a vespertinidad. Estos hallazgos fueron contradiados en un estudio posterior (Robilliard et al, 2002).

Necesidad y cantidad de sueño

La *necesidad de sueño* se define como la cantidad óptima de sueño necesaria para mantenerse alerta y totalmente despierto y para funcionar adecuadamente durante el día. La necesidad de sueño de un adulto medio es de aproximadamente 7,5-8 horas, independientemente de diferencias culturales o ambientales. La necesidad de sueño se determina por la herencia más que por diferentes rasgos de personalidad u otros factores psicológicos. Los factores sociales o biológicos también pueden intervenir. En un importante estudio epidemiológico de 1979 se halló que las posibilidades de morir por arteriopatía coronaria, cáncer o ictus eran mayores en los adultos que dormían menos de 4 horas o más de 9 horas por la noche, en comparación con los que dormían 8 horas de promedio. Algunos estudios más recientes de Kripke et al (2002) y otros han confirmado estas observaciones. En estudios posteriores, otros factores de confusión, como los somníferos, podrían haber confundido estas cuestiones. Aún no se puede sacar ninguna conclusión clara. También existe cierta controversia sobre si una persona puede llevar el sueño más allá de la necesidad media. En 1969, el estudio de Taub y Berger mostró que llevar el sueño más allá de la media puede causar agotamiento e irritabilidad, en detrimento de la eficiencia del sueño. Sin embargo, la conclusión global es que la extensión del sueño tiene un efecto mínimo en la somnolencia y el rendimiento en ausencia de *privación de sueño*, que se define como la diferencia entre la necesidad de sueño ideal y la duración real del sueño conseguido. La sociedad moderna parece estar crónicamente privada de sueño. En un estudio de 1979 en adolescentes de 8 a 17 años entre 1910 y 1963 se observó una reducción

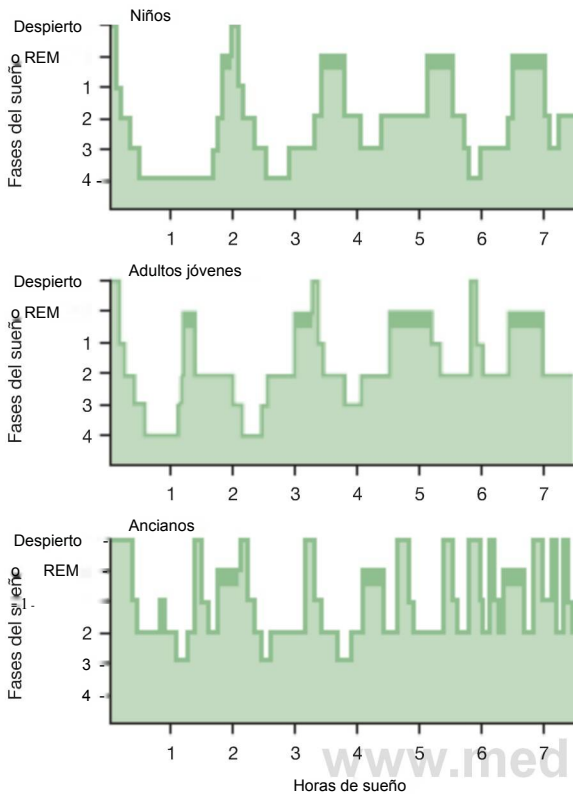


FIGURA 72.9 Histograma del sueño nocturno de un niño, un adulto joven y un anciano. Obsérvese la reducción significativa de fase 4 del sueño con movimientos oculares no rápidos al crecer. (Reproducido con permiso de: Kales, A. y Kales, A. D. 1974, «Sleep disorders: Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep», *N Engl J Med*, vol. 290, pág. 487. Copyright 1974, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

media de 1,5 horas de sueño. Sin embargo, puede haber un error de muestreo significativo en esta encuesta. En un estudio de 1992 de Bliwise et al en adultos sanos de 50 a 65 años se observó una reducción de 1 hora de sueño entre 1959 y 1980.

Sueño y ensoñaciones

Sigmund Freud llamó *sueños* al «camino real hacia el inconsciente», representando los sentimientos reprimidos que son psicológicamente suprimidos en la mente inconsciente. Sin embargo, los científicos modernos del sueño interpretan los sueños en términos anatómicos y fisiológicos. La investigación de los sueños ha seguido una nueva dirección desde la primera observación de la existencia del sueño REM realizada por Aserinsky y Kleitman en 1953. Se cree que aproximadamente el 80% de los sueños se producen durante el sueño REM y un 20% durante el sueño NREM. El sueño REM se caracteriza por ensoñaciones singulares, complejas, muy cargadas emocionalmente, mientras que

los sueños NREM son más realistas y racionales. Cuando se despiertan de un sueño REM, las personas generalmente están orientadas, pero cuando se despiertan de un sueño NREM, están algo desorientadas y confusas. Además, es más fácil recordar los sueños REM que los NREM, y es más fácil recordarlos si el sujeto se despierta inmediatamente después del inicio de los sueños REM. Durante el sueño REM, las células nerviosas, las sinapsis y las fibras que conectan estas células se activan primero en el tronco encefálico, luego las señales se transmiten al hemisferio cerebral, que sintetiza las señales que crean imágenes en color (la mayoría de los sueños son en color) o en blanco y negro durante las ensoñaciones.

Sigue sin conocerse la importancia neurobiológica de los sueños. Se han sugerido la activación de las redes neurales en el cerebro, la reestructuración y reinterpretación de datos guardados en la memoria y la eliminación de información innecesaria e inútil del cerebro. La conducta que representa los sueños asociada a movimientos anormales durante el sueño constituye una importante parasomnia REM.

Neurobiología del sueño y de la vigilia

Los sustratos neuroanatómicos de la vigilia, el sueño REM y el sueño NREM se localizan en diferentes zonas del SNC (Steriade y McCarley, 2005; McCarley, 2008). No existen centros separados que originen el sueño, sino que los estados sueño/vigilia son consecuencia de cambios en los sistemas interconectados más que de centros aislados.

Sustratos neuroanatómicos de la vigilia

La vigilia está controlada por el sistema de activación reticular ascendente (ARAS) que contiene neuronas glutamatérgicas, colinérgicas, aminérgicas e hipocretinérgicas (Chokroverty, 2003; Steriade y McCarley, 2005). Las proyecciones del ARAS que terminan en el tálamo y las proyecciones talamocorticales hacia áreas extensas de la corteza cerebral originan una activación de la corteza cerebral durante la vigilia. Las proyecciones extratálámicas de las neuronas reticulares del tronco encefálico terminan en el hipotálamo posterior y las regiones prosencefálicas basales; estas últimas se proyectan en la corteza cerebral (proyecciones basocorticales) para mantener la vigilia. Todas estas vías que regulan el sistema de vigilia usan las neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas e histaminérgicas. Las neuronas colinérgicas disparan a una velocidad máxima durante la vigilia y el sueño REM, pero sus velocidades de disparo disminuyen durante el inicio del sueño NREM. Las neuronas aminérgicas que promueven la vigilia incluyen las neuronas noradrenérgicas en el *locus ceruleus*, las neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal del tronco encefálico, las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo y, quizás también, las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, la sustancia negra y el área periacueductal ventral. No está claro el papel de la dopamina; sin embargo, estudios farmacológicos, bioquímicos y fisiológicos sugieren que la dopamina, probablemente a través de los receptores U_1 y posiblemente D_2 , junto con el sistema noradrenérgico, promueve la vigilia. Las neuronas del *locus ceruleus* que contienen noradrenalina muestran velocidades de disparo máximas durante la vigilia, mínimas durante el sueño REM e intermedias durante el sueño NREM. Los estudios farmacológicos indican que las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior también ayudan a mantener la vigilia.

Los aminoácidos excitadores glutamato y aspartato están entremezclados con el ARAS y se encuentran en numerosas neuronas que se proyectan hacia la corteza cerebral, el prosencéfalo y el tronco

encefálico. Estos aminoácidos excitadores tienen su liberación máxima durante la vigilia. El reciente descubrimiento de neuronas hipocretinérgicas hipotalámicas y sus extensas proyecciones en el SNC han dirigido la atención al papel del sistema de hipocretina en la regulación sueño/vigilia. En 1998, de Lecea et al describieron dos neuropeptidos en el hipotálamo lateral y la región perifornical que llamaron *hipocretina 1* e *hipocretina 2*. De forma independiente, Sakurai et al describieron también en 1988 dos neuropeptidos en la misma región, que llamaron *orexina A* y *orexina B* (que se corresponden con la hipocretina 1 y 2, respectivamente). Después se ha observado que estos sistemas de hipocretina tienen extensas proyecciones ascendentes y descendentes hacia el *locus ceruleus*, el rafe dorsal, el área tegmental ventral, los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior, los núcleos tegmental laterodorsal (TLD) y tegmental pedunculopontino (TPP), las neuronas preópticas ventrolaterales (VLPO) en el hipotálamo, el prosencéfalo basal, el sistema límbico (hipocampo y núcleo amigdalino), la corteza cerebral, el tálamo (núcleos intralaminares y línea media) y las neuronas autonómicas (núcleo del tracto solitario [NTS], núcleos vagos dorsales y neuronas intermediolaterales de la médula espinal). Los sistemas de hipocretina promueven la vigilia principalmente por excitación de las neuronas histaminérgicas tuberomamilares, noradrenérgicas del *locus ceruleus* y serotoninérgicas del rafe medio, además de las neuronas dopaminérgicas. La actividad reducida de los sistemas de hipocretina puede ser parcialmente responsable de la inducción de la somnolencia. Estos sistemas también suprimen el sueño REM por activación de las neuronas aminérgicas (REM *off*), que a su vez inhiben las neuronas generadoras de REM en los núcleos TLD/TPP (REM *on*).

Sustratos neuroanatómicos del sueño REM

La existencia de neuronas generadoras de sueño REM en la protuberancia del gato se ha establecido mediante experimentos de transección a través de regiones diferentes del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (McCarley, 2008). Una transección en la unión de protuberancia y mesencéfalo produjo todos los hallazgos fisiológicos compatibles con el sueño REM en la sección caudal a la transección, mientras que en la región prosencefálica rostral a la sección, los registros no mostraron signos de sueño REM. Después de la transección entre la protuberancia y el bulbo raquídeo, las estructuras rostrales a la sección mostraron signos de sueño REM, pero las estructuras caudales a la sección no tenían signos de sueño REM. Después de la transección en la unión de la médula espinal con el bulbo raquídeo, se observaron signos de sueño REM en las áreas cerebrales rostrales. Por último, la transección en las uniones pontomesencefálica y pontobulbar produjo una protuberancia aislada que mostró todos los signos de sueño REM. Por tanto, la protuberancia es suficiente y necesaria para generar todos los signos de sueño REM.

Se han propuesto tres modelos para explicar el mecanismo del sueño REM. La primera y generalmente la más conocida es el modelo de interacción recíproca de McCarley-Hobson, basado en la interacción recíproca de neuronas REM *on* y REM *o/f* (McCarley, 2008). Las neuronas de los núcleos TPP y TLD en la región pontomesencefálica son colinérgicas y son células REM *on*, responsables del sueño REM, y muestran las velocidades de disparo más altas en esta fase. Las células REM *off* se localizan en el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe dorsal. Estas células son neuronas aminérgicas y están inactivas durante el sueño REM. Las neuronas histaminérgicas en la región tuberomamilar del hipotálamo posterior también pueden considerarse células REM *off*. Por tanto, las células colinérgicas REM *on*

y aminérgicas REM *off* se localizan en las transecciones de la protuberancia. Las neuronas colinérgicas del TLD-TPP favorecen el sueño REM a través de neuronas efectoras de la formación reticular pontina (FRP), que a su vez envían bucles de retroalimentación a neuronas del TLD-TPP. Las neuronas colinérgicas de TPP y TLD que se proyectan al tálamo y a regiones prosencefálicas basales, además de la FRP, son responsables de la activación y generación del sueño REM. Las células aminérgicas parecen tener un papel permisivo en la aparición del estado de sueño REM. En la última modificación del modelo de interacción recíproca, McCarley sugirió que, además de la excitación colinérgica de la FRP, una reducción de la inhibición de ácido γ -aminobutírico (GABA) en la FRP también puede tener un papel en la generación del sueño REM. Por ejemplo, los niveles de GABA en la FRP (medido por técnica de microdialisis) son mínimos durante el sueño REM e intermedios entre la vigilia y el sueño REM y NREM. Además, la inyección de antagonistas del GABA (p. ej., bicuculina) en la FRP rostral produjo sueño REM en gatos y ratas. Existen pruebas de inhibición gabérgica del *locus ceruleus*/núcleos del rafe dorsal (neuronas REM *off*). El origen de las neuronas gabérgicas es probablemente local (p. ej., un subgrupo de neuronas gabérgicas de la FRP) y a distancia (p. ej., neuronas gabérgicas de la sustancia gris periacueductal ventrolateral).

Se piensa que la hipotonía o atonía muscular durante el sueño REM depende de potenciales postsinápticos inhibidores generados por interneuronas pontinas dorsales que envían axones descendentes. La vía desde la región alfa *perilocus ceruleus* ventral al *locus ceruleus* al tracto reticular tegmental lateral y luego a la región bulbar medial (p. ej., núcleo magnocelular y paramediano) y el tracto reticuloespinal que se proyecta a células del asta anterior de la médula espinal controla la atonía muscular inducida por el sueño REM. Una lesión experimental en la región alfa *perilocus ceruleus* y en la región bulbar medial produjo sueño REM sin atonía muscular. El trastorno de conducta del sueño REM humano, que causa una conducta inducida por el sueño asociada al sueño REM sin atonía muscular, se piensa que está causado probablemente por una alteración estructural o funcional de la vía que mantiene la atonía muscular durante el sueño REM.

En el modelo dirigido por el grupo de Luppi (Boissard et al, 2002), las neuronas activas durante el sueño REM se identifican en una pequeña área del tegmento pontino dorsolateral, llamada núcleo sublaterodorsal (SLD) (que se corresponde con el *subceruleus* dorsal o *perilocus ceruleus* alfa en gatos). En este modelo, existe también un tipo de interacción recíproca de neuronas glutamatérgicas (REM *on*) y neuronas gabérgicas (REM *off*) en el SLD. El inicio del sueño REM se debe a la activación de neuronas glutamatérgicas REM *on* del SLD. Durante el sueño NREM y la vigilia, estas neuronas del SLD se inhibirían (hiperpolarizadas) por una entrada gabérgica tónica de neuronas gabérgicas REM *o/f* localizadas en SLD, núcleos profundos reticulares pontinos y mesencefálicos y sustancia gris periacueductal ventrolateral, además de neuronas monoaminérgicas REM *off*. Las neuronas glutamatérgicas REM *on* en el SLD ascendente causarían una activación cortical a través de proyecciones hacia neuronas talamocorticales junto con neuronas colinérgicas y glutamatérgicas REM *on* de núcleos reticulares TLD/TPP pontinos y mesencefálicos y región prosencefálica basal. Las neuronas glutamatérgicas REM *on* del SLD descendentes causarían una atonía muscular a través de proyecciones excitadoras a neuronas premotoras glicerinérgicas en los núcleos reticulares magnocelulares y parvocelulares en el bulbo raquídeo, que causa una hiperpolarización de las motoneuronas. Por tanto, en el modelo de Luppi,

las neuronas gabérgicas y glutamatergicas tienen un papel básico en la generación del sueño REM. La acetilcolina no juega un papel básico en la activación de las neuronas ejecutivas REM localizadas en el SLD. Las neuronas gabérgicas se encargan de la inactivación de las neuronas monoaminérgicas durante el sueño REM.

En el modelo propuesto por Lu et al (2006) existe una interacción recíproca entre neuronas gabérgicas REM *off* en la sustancia gris periacueductal ventrolateral (viPAG) y el tegmento pontino lateral y neuronas gabérgicas REM *on* en el SLD y una extensión dorsal del SLD llamada *preceruleus* (PC). Estas poblaciones neuronales mutuamente inhibitorias (neuronas gabérgicas REM *on* del SLD y gabérgicas REM *off* del tegmento pontino lateral viPAG) sirven de cambio *flip-flop*. Las proyecciones glutamatérgicas ascendentes de neuronas PC al septo medio son responsables del ritmo theta del hipocampo en el EEG durante el sueño REM. Las proyecciones glutamatérgicas descendentes del SLD ventral directamente a las interneuronas espinales, aparentemente sin un relé en el bulbo medial, inhiben las astas ventrales medulares por mecanismos gabérgicos y glicerínérgicos. Las neuronas colinérgicas y aminérgicas tienen un papel modulador y no forman parte del cambio *flip-flop*. McCarley (2008) sugiere que este modelo se basa en el marcado *C-fos* sólo sin registros electrofisiológicos. Además, este modelo no estudia cómo se produce la periodicidad REM en este cambio *flip-flop* utilizando dos poblaciones neuronales mutuamente inhibitorias.

Sustratos neuroanatómicos del sueño NREM

En el primer cuarto del siglo pasado, durante la gran epidemia de encefalitis letárgica, von Economo observó que los pacientes con encefalitis letárgica que habían tenido somnolencia excesiva presentaban alteraciones patológicas en el hipotálamo posterior, mientras que los que tenían insomnio grave tenían lesiones predominantes en el hipotálamo anterior. Estos hallazgos sugirieron inmediatamente la existencia de centros de sueño/vigilia en el hipotálamo. Se cree que las neuronas promotoras del sueño residen en el área VLPO del hipotálamo anterior y en la región del NTS en el bulbo raquídeo. Las neuronas VLPO constan de dos subgrupos (agrupado y difuso) según su patrón de distribución. Las neuronas agrupadas se proyectan hacia los núcleos tuberomamillares y promueven el sueño NREM, mientras que las neuronas de distribución difusa se proyectan hacia los núcleos aminérgicos en el *locus ceruleus* y la región del rafe dorsal del tronco encefálico que participan en el sueño REM. Las neuronas VLPO se disparan activamente durante el sueño NREM, y su lesión causa insomnio. Las neuronas VLPO que contienen GABA y galanina se proyectan para inhibir el *locus ceruleus*, el rafe dorsal y los núcleos aminérgicos tuberomamillares, que a su vez inhiben las neuronas VLPO.

La teoría contemporánea del mecanismo del sueño NREM sugiere una interacción recíproca entre dos neuronas antagonistas en el área VLPO del hipotálamo anterior y las neuronas promotoras de la vigilia en los núcleos tuberomamillares del hipotálamo posterior, el prosencéfalo basal y el tegmento mesopontino (McCarley, 2008; Steriade y McCarley, 2005). La interacción recíproca entre las neuronas promotoras del sueño en la región del NTS y las neuronas promotoras de la vigilia en el ARAS del tronco encefálico independiente de la interacción recíproca de las neuronas del prosencéfalo también tienen un papel en la generación del sueño NREM. Esta última es la hipótesis pasiva reticular antigua o hipótesis de disfacilitación del sueño. En este modelo, se dice que el sueño se debe a una cascada de desfacilitación en el tronco encefálico. La teoría

pasiva fue planteada por Bremer a partir de dos preparaciones clásicas en gatos: cerebro aislado y encéfalo aislado. Bremer observó que en el cerebro aislado (es decir, la transección del tubérculo cuadrigémino medio) se suprimieron todos los estímulos sensitivos específicos y los animales estaban somnolientos, mientras que en el encéfalo aislado (transección a nivel CI vertebral para desconectar todo el cerebro de la médula espinal), estos estímulos específicos mantenían la activación del cerebro y los animales estaban despiertos. Moruzzi y Magoun afirmaron que la supresión de la activación generalizada del ARAS causaba somnolencia en preparados de cerebro aislado, mientras que la activación de las neuronas reticulares mesencefálicas produce desincronizaciones EEG y despertar conductual. Estas observaciones respaldan la propuesta posterior de Steriade et al de que al inicio del sueño NREM existe una desaferenciación del cerebro por bloqueo de la información aferente, primero a nivel talámico, haciendo que el cerebro despierto «abierto» se convierta en un cerebro «cerrado» por inhibición talamocortical. Sin embargo, esta teoría reticular pasiva fue puesta a prueba por los experimentos de Batini et al en 1959, mediante la sección pretrigeminal mediopontina, sólo unos milímetros por debajo de la sección que producía el cerebro aislado. En este preparado mediopontino, existen signos de alerta EEG y conductuales persistentes, lo que sugiere que las estructuras localizadas en el tronco encefálico entre el cerebro aislado y los preparados pretrigeminales mediopontinos son responsables de la vigilia. Por tanto, con esta preparación se demostró claramente el papel inhibitorio activo de las neuronas hipnógenas del tronco encefálico inferior en la región del NTS en el ARAS del tronco encefálico superior. Por tanto, las teorías activas y pasivas explican parcialmente la generación de sueño NREM; sin embargo, la teoría contemporánea está a favor de la activación de neuronas VLPO y la inhibición de neuronas hipotalámicas posteriores que contienen histamina e hipocretina. La actividad reducida de las proyecciones de hipocretina hacia las células noradrenérgicas del *locus ceruleus*, serotoninérgicas del rafe de la línea media, dopaminérgicas mesopontinas e histaminérgicas hipotalámicas tuberomamillares también pueden disminuir el nivel del despertar, causando somnolencia.

Los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) son núcleos pares por encima del hipotálamo que funcionan como el reloj del cuerpo para controlar el ritmo circadiano. El reciente descubrimiento de proyecciones anatómicas de los NSQ a neuronas hipotalámicas laterales que contienen hipocretina (promotoras de la vigilia) y VLPO hipotalámicas anteriores que contienen neuronas promotoras del sueño sugiere que los NSQ también pueden afectar a la regulación del sueño y la homeostasia independiente de la generación del ritmo circadiano (Turek y Vitaterna, 2008). Por último, los recientes avances en estudios de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han permitido visualizar cambios espectaculares en función de redes neuronales corticales y subcorticales en diferentes estados y fases del sueño, mejorando nuestro conocimiento de la neuroanatomía funcional del sueño/vigilia (Dang-Vu et al, 2007). La PET ha mostrado una activación acusada del núcleo amigdalino y de la región del cíngulo anterior (parte del sistema límbico) durante el sueño REM, que se genera por neuronas del tronco encefálico. En cambio, en el sueño NREM, las técnicas de neuroimagen han demostrado un descenso de la función en los circuitos talamocorticales, incluida la corteza de asociación de los lóbulos frontoparietal y temporal. Por tanto, las neuronas promotoras de sueño/vigilia de tronco encefálico, hipotálamo y prosencéfalo modulan las funciones de áreas corticales extensas del prosencéfalo.

lo, manteniendo el equilibrio entre los circuitos corticales y subcorticales para controlar la regulación sueño/vigilia.

Siguen sin responderse numerosas cuestiones importantes respecto al mecanismo del sueño: ¿por qué las neuronas VLPO desencadenan el inicio del sueño? ¿Qué desencadena la cascada de desfacilitación en las neuronas del tronco encefálico que promueven el sueño? ¿Qué desencadena la cascada de desfacilitación en las neuronas promotoras de la vigilia en el tronco encefálico? ¿Qué desencadena la activación de neuronas TLD y TPP al inicio del sueño REM? ¿Qué causa la activación de las neuronas promotoras de la vigilia al despertar? Y ¿qué mantiene el ciclo de sueño REM-NREM?

El siguiente resumen especulativo trata de responder algunas de estas preguntas. La excitación VLPO en el inicio del sueño NREM se inicia por la adenosina (un factor promotor del sueño en la región prosencefálica acumulada durante la vigilia prolongada) y los NSQ, además de por inhibición recíproca de neuronas aminérgicas y orexina promotoras de la vigilia, por inhibición progresiva de neuronas aminérgicas REM *off*, que causa una desinhibición de neuronas colinérgicas REM *on* e inician el sueño REM: cascada simultánea de desfacilitación del sistema del despertar del tronco encefálico por un descenso de los estímulos aferentes ambientales, que culmina en bloqueos a nivel talámico. La facilitación fisiológica (o desinhibición) después de un cierto periodo (en el caso de la regulación sueño/vigilia, determinado quizás por neuronas reguladoras de los NSQ conectadas anatómicamente con neuronas sueño/vigilia) irá seguida de inhibición (o desfacilitación) y, por tanto, volverá a empezar el ciclo.

La alteración notable de los sistemas del despertar y cognitivos puede producir coma o somnolencia grave. La reversibilidad de este estado de consciencia diferencia el sueño del coma. También hay diferencias fisiológicas y metabólicas entre sueño y coma. El coma es un proceso pasivo (pérdida de función), mientras que el sueño es un estado activo resultante de interacciones fisiológicas de varios sistemas de la corteza cerebral y del tronco encefálico. El coma y el estupor se caracterizan por la depresión metabólica de la corteza cerebral y del tronco encefálico, mientras que el uso de oxígeno y el metabolismo se mantienen intactos durante el sueño. Al perturbar el sistema del despertar o estimular las neuronas promotoras del sueño, las lesiones neurológicas focales también pueden producir una somnolencia excesiva. Por ejemplo, las lesiones del tronco encefálico, el tálamo, el hipotálamo y la región periacueductal pueden causar somnolencia excesiva, estupor y coma. Estas lesiones también pueden afectar a las neuronas que generan sueño REM en la protuberancia y producir varias alteraciones del sueño REM. Por tanto, estas lesiones pueden originar narcolepsia sintomática.

Ritmo circadiano y cronobiología del sueño

En el siglo XVIII, el astrónomo francés de Mairan fue el primero en llamar la atención sobre la existencia del ritmo circadiano, cuando notó que las hojas de una planta heliotropo se cerraban al anochecer y se abrían al amanecer, incluso cuando la planta estaba a oscuras (v. Chokroverty, 2008a). Esta observación apuntó claramente hacia el ritmo de 24 horas controlado por un reloj interno. La existencia de dicho ritmo circadiano en seres humanos y otros animales se confirmó hacia finales del siglo pasado. El término *ritmo circadiano* deriva del latín *circa*, que significa alrededor, y *dian*, que significa día. El ritmo circadiano humano generalmente tiene una duración de unas 25 horas en vez de 24 (entre 24,7 y 25,2 horas), aunque esto último se ha puesto en entredicho recientemente. La existencia de ritmos circadianos independientes de estímulos ambientales se ha demostra-

do claramente con el aislamiento experimental de seres humanos de todas las señales ambientales (el término alemán *zeitgeber* o señal ambiental del momento del día), como una cueva o un búnker subterráneo, para estudiar los ritmos de curso libre. La existencia de ritmos autónomos independientes del entorno indica que el cuerpo humano también tiene un reloj biológico interno. Los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) emparejados del hipotálamo por encima del quiasma óptico son los centros del reloj biológico. El reloj circadiano maestro en los NSQ recibe información fótica del tracto retinohipotalámico, que envía señales a múltiples vías sinápticas de otras partes del hipotálamo, el ganglio cervical superior y la glándula pineal donde se libera melatonina. Los NSQ contienen receptores de melatonina y existe un bucle de retroalimentación entre la glándula pineal y los NSQ. Los experimentos de aislamiento del tiempo han demostrado claramente la presencia de ritmos diarios en numerosos procesos fisiológicos, como el ciclo sueño/vigilia, la temperatura corporal y la secreción neuroendocrina. La secreción de melatonina es máxima durante la noche y es un modulador importante del ritmo circadiano humano que se guía por el ciclo luz/oscuridad. El nivel de melatonina aumenta bastante súbitamente por la noche y luego alcanza su nivel máximo entre las 3 y las 5 de la madrugada, para disminuir después hasta niveles bajos durante el día.

Los científicos del sueño han empezado a identificar la base molecular del reloj circadiano de los mamíferos. Se han identificado ocho o nueve genes (p. ej., *CLOCK*, *PER*, *Baml1*) y sus productos proteicos en el sistema del reloj circadiano se siguen estudiando (Turek y Vitaterna, 2008). Se han hecho avances notables en los últimos años en los componentes clave del reloj circadiano en moscas del vinagre (*Drosophila*) y mamíferos. La disfunción de los ritmos circadianos causa trastornos del sueño importantes en los humanos. Se ha descubierto el mecanismo molecular de dos trastornos humanos del ritmo circadiano -síndrome de fase del sueño avanzada (SFSA) y síndrome de fase del sueño retrasada (SFSR)- por aplicación de técnicas de secuenciación génica. El SFSA parece estar causado por una mutación del gen *PER2* (un homólogo humano del gen *periodo 2* de la *Drosophila*) que origina un avance del reloj (es decir, una alteración del ritmo circadiano de la propensión al sueño). El SFSR se debe al polimorfismo del gen *PER3*.

Factores circadianos, homeostáticos y otros factores del sueño

El sueño y la vigilia se controlan mediante mecanismos homeostáticos y circadianos. La duración de la vigilia previa determina la propensión a la somnolencia (factor homeostático), mientras que los factores circadianos determinan el momento, duración y características del sueño. Existen dos tipos de somnolencia: fisiológica y subjetiva (Dinges, 1995). La somnolencia fisiológica es la propensión del cuerpo a adormecerse. Existen dos periodos altamente vulnerables de somnolencia: de 2 a 6 h de la madrugada, especialmente de las 3 a las 5, y de 2 a 6 h de la tarde, especialmente de 3 a 5. La propensión a la somnolencia fisiológica (p. ej., a media tarde y de madrugada) depende de factores circadianos. El mayor número de accidentes relacionados con el sueño se han observado durante estos periodos. La somnolencia subjetiva es la percepción de somnolencia por parte del individuo; depende de varios factores externos, como un ambiente estimulante o la ingestión de café o bebidas que contienen cafeína. La somnolencia fisiológica depende de dos procesos: factor del sueño y fase circadiana. El *factor del sueño* se refiere a un periodo previo de vigilia y falta de sueño. Después de un periodo prolongado de vigilia

existe una mayor tendencia a dormir. La recuperación de la falta de sueño se ayuda de una cantidad adicional de sueño, pero esta recuperación no es lineal. Por tanto, no se necesita un número exacto de horas de sueño para recuperar la falta de sueño; más bien, el cuerpo necesita una cantidad adecuada de SWS para recuperarse. El factor circadiano determina la propensión de somnolencia máxima del cuerpo, entre las 3 y las 5 de la mañana. El segundo período de somnolencia máxima (3-5 de la tarde) no es tan fuerte como el primero. El sueño y la vigilia y el ritmo circadiano tienen una relación recíproca: el reloj biológico puede afectar al sueño y la vigilia, y el sueño y la vigilia pueden afectar al reloj. Sin embargo, se desconoce la base neurológica de esta interacción.

Aún no se ha establecido claramente el papel de varios factores del sueño en el mantenimiento de la homeostasis (Krueger, 2008). Se ha observado que varias citocinas promueven el sueño en animales (como interleucina 1, interferón α y factor de necrosis tumoral). Otras sustancias promotoras del sueño, denominadas factores del sueño, aumentan su concentración durante la vigilia prolongada o durante una infección. Se ha observado que la adenosina puede cumplir los criterios mayores de factor neural del sueño que interviene en los efectos somnolientos de la vigilia prolongada por acción a través de receptores de adenosina A1 y A2A. Otros compuestos endógenos pueden servir de factores del sueño, como péptidos delta inductores del sueño, muramyl péptidos, colecistocininas, arginina vasotocina, péptidos intestinales vasoactivos, factores de liberación de hormona de crecimiento y somatostatinas.

Función del sueño

La función del sueño sigue siendo el mayor misterio biológico de todos los tiempos. Existen varias teorías sobre la función del sueño (Tabla 72.5), pero ninguna satisfactoria (Crick y Mitchison, 1995; Kavanau, 1997; Mahowald et al, 1997). Los experimentos de privación de sueño en animales han demostrado claramente que el sueño es necesario para la supervivencia, pero desde un punto de vista práctico, la privación completa de sueño durante un período prolongado no puede realizarse en humanos. Los estudios de privación de sueño en humanos han demostrado la alteración del rendimiento, lo que demuestra la necesidad de dormir. La alteración del rendimiento por la privación prolongada de sueño se debe a un descenso de la motivación y a frecuentes «microsueños». En general, los experimentos humanos han demostrado que la privación de sueño causa somnolencia y alteración del rendimiento, la vigilancia, la atención, la concentración y la memoria. La privación de sueño también puede tener efectos metabólicos, hormonales e inmunitarios. La privación de sueño causa inmunodepresión; incluso una privación parcial de sueño redu-

ce las respuestas inmunocelulares. Los estudios del grupo de Van Canter (Spiegel et al, 1999) incluyen una elevación clara de la concentración de cortisol incluso después de una pérdida de sueño parcial, lo que indica la alteración de la función del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Esto se ha confirmado incluso en privación de sueño crónica que causa una alteración de la tolerancia a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede contribuir a la alteración de la memoria por un descenso de la función del hipocampo. La privación crónica de sueño también puede causar el descenso de la concentración de tirotropina, el aumento de la concentración vespertina de cortisol e hiperactividad simpática, que pueden ser factores de riesgo para la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus.

La teoría reparadora indica que el sueño es necesario para restablecer la función cerebral después de períodos de alerta. Los hallazgos de una mayor secreción de hormonas anabólicas (p. ej., hormona de crecimiento, prolactina, testosterona y hormona luteinizante) y de menores concentraciones de hormonas catabólicas (p. ej., cortisol) durante el sueño, además de la sensación subjetiva de estar como nuevo después de dormir, pueden respaldar la teoría de recuperación del cuerpo y del tejido cerebral con el sueño. El papel del sueño NREM en la recuperación del cuerpo también está respaldado por la presencia de un aumento de SWS después de la privación de sueño. El papel fundamental del sueño REM en el desarrollo del SNC en organismos jóvenes y la síntesis aumentada de proteínas cerebrales durante el sueño REM pueden respaldar la teoría del restablecimiento de la función cerebral por el sueño REM. Aunque los datos siguen siendo escasos y controvertidos, los estudios de metabolismo cerebral basal que sugieren una mayor síntesis de macromoléculas durante el sueño (ácidos nucleicos, proteínas cerebrales) proporcionan un argumento a favor de la teoría reparadora del sueño.

La teoría de conservación de la energía es algo inadecuada. Como apoyo de esta teoría se ha citado el hecho de que animales con una tasa metabólica alta duermen más que aquellos que la tienen más baja. Sin embargo, debería observarse que durante 8 horas de sueño sólo se ahorran 120 calorías.

La teoría adaptiva sugiere que el sueño es un instinto que permite a las criaturas sobrevivir bajo diversas condiciones ambientales.

Se han hecho algunos avances recientes en el conocimiento de los mecanismos moleculares de consolidación de la memoria durante el sueño (Stickgold y Walker, 2007). Los estudios han revelado que el sueño puede reforzar nuevos recuerdos. Es decir, el sueño puede rescatar recuerdos perdidos en la vigilia durante el día y los recuerdos consolidados pueden re consolidarse cuando son reactivados. La memoria se almacena en dos fases: memoria a corto plazo, que es lábil, y memoria a largo plazo, que es estable y consolidada, y requiere la síntesis de nuevo ARN y proteínas por las neuronas. Algunos estudios recientes han demostrado claramente una contribución significativa del sueño a la consolidación de la memoria. Se ha sugerido que la consolidación de la memoria se produce durante el sueño REM y de ondas lentas. También se sugiere que el ciclo de sueño REM-NREM es importante para la consolidación de la memoria.

La teoría del mantenimiento de la integridad de redes sinápticas y neuronales es un concepto nuevo relacionado con la función primaria del sueño. Para preservar la función del SNC se necesita la estimulación intermitente de las sinapsis de las redes neuronales (Kavanau, 1997).

La expresión génica (Cirelli y Tononi, 2009) estudiada por técnica de micromatrices de ADN identificó genes relacionados con el sueño y la vigilia (transcriptos cerebrales) con diferentes funciones (p. ej., metabolismo energético, excitación sináptica, potenciación

TABLA 72.5

Funciones biológicas del sueño

Recuperación del cuerpo y del tejido cerebral
Conservación de energía
Adaptación
Refuerzo y consolidación de la memoria
Integridad de la red neuronal sináptica
Expresión génica en sueño/vigilia
Termorregulación

a largo plazo y respuesta al estrés celular durante la vigilia y síntesis de proteínas, consolidación de memoria y reducción sináptica durante el sueño).

La teoría de la función termorreguladora se basa en la observación de que la homeostasis termorreguladora se mantiene durante el sueño, mientras que una privación total de sueño se acompaña de alteraciones termorreguladoras graves. Las neuronas preópticas del hipotálamo anterior participan en la termorregulación y el sueño NREM. Estos dos procesos están estrechamente relacionados por neuronas preópticas del hipotálamo anterior, pero están claramente separados. La termorregulación se mantiene durante el sueño NREM, pero se suspende durante el sueño REM. Las respuestas termorreguladoras como escalofríos, piloerección, disnea y sudoración están alteradas durante el sueño REM. Existe una pérdida de termosensibilidad de las neuronas preópticas del hipotálamo anterior durante el sueño REM.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO

Durante el sueño REM y NREM se producen varios cambios fisiológicos que son diferentes a los observados durante el estado de vigilia (Chokroverty, 2002). Estos cambios se observan en los sistemas nerviosos somático y autónomo e incluyen los sistemas respiratorio, cardiovascular y digestivo; la función endocrina, renal y sexual, y la termorregulación (Tabla 72.6).

Sistema nervioso central somático

Las frecuencias de descarga de numerosas neuronas del SNC disminuyen durante el sueño NREM pero aumentan durante el sueño REM.

Sistema nervioso autónomo

Durante el sueño, el sistema nervioso autónomo presenta varios cambios que pueden tener consecuencias en la fisiopatología de la insuficiencia autónoma y los trastornos del sueño en los seres humanos. La mayoría de los cambios autónomos se producen en la respiración, la circulación, la termorregulación y las pupilas (p. ej., miosis durante el sueño). Durante el sueño NREM existe un aumento global tónico de la actividad parasimpática, que se incrementa más durante el sueño REM tónico. Además, durante el sueño REM fásico, la actividad simpática disminuye. Sin embargo, la actividad simpática durante el sueño REM aumenta de forma intermitente, lo que produce oscilaciones de la presión arterial y el ritmo cardíaco, ocasionando braditaquiarritmias.

Cambios respiratorios

Durante el sueño y la vigilia, dos sistemas controlan la respiración: el metabólico (o automático) y el voluntario (o de la conducta). Los dos sistemas funcionan durante la vigilia, mientras que sólo el sistema metabólico funciona durante el sueño NREM. Los estímulos de la vigilia que actúan a través del ARAS también actúan como estímulos tónicos para la ventilación. La actividad disminuye en las neuronas respiratorias de los núcleos parabraquiales y de Kölliker-Fuse de la protuberancia, el núcleo del tracto solitario, el núcleo ambiguo y el núcleo retroambiguo del bulbo raquídeo. La actividad muscular respiratoria disminuye ligeramente durante el sueño NREM, pero aumenta notablemente durante el sueño REM. Durante el sueño REM se produce un descenso notable o incluso una supresión temporal del tono muscular intercostal, mientras que disminuye la actividad tónica del diafragma y la actividad fásica continúa. El tono muscular de las vías aéreas superiores disminuye durante el sueño NREM y desaparece durante el sueño REM, produciendo un aumento de la resis-

| TABLA 72.6 Cambios fisiológicos durante la vigilia, el sueño NREM y el sueño REM | | | |
|--|----------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| FISIOLOGÍA | VIGILIA | SUEÑO NREM | SUEÑO REM |
| Actividad parasimpática | ++ | +++ | ++++ |
| Actividad simpática | ++ | + | Disminuye o variable (++) |
| Frecuencia cardíaca | Ritmo sinusal normal | Bradycardia | Braditaquiarritmia |
| Presión arterial | Normal | Disminuye | Variable |
| Gasto cardíaco | Normal | Disminuye | Disminuye más |
| Resistencia vascular periférica | Normal | Normal o disminuye ligeramente | Disminuye más |
| Frecuencia respiratoria | Normal | Disminuye | Variable; pueden producirse apneas |
| Ventilación alveolar | Normal | Disminuye | Disminuye más |
| Tono muscular de las vías aéreas superiores | ++ | + | Disminuye o ausente |
| Resistencia de las vías aéreas superiores | ++ | +++ | ++++ |
| Respuestas ventilatorias hipóxica e hipercápnica | Normal | Disminuye | Disminuye más |
| Flujo sanguíneo cerebral | ++ | ++ 0 +++ | ++++ |
| Termorregulación | ++ | + | - |
| Secreción de ácido gástrico | Normal | Variable | Variable |
| Motilidad gástrica | Normal | Disminuye | Disminuye |
| Deglución | Normal | Disminuye | Disminuye |
| Saliva | Normal | Disminuye | Disminuye |
| Complejo motor migratorio (un tipo especial de actividad motora intestinal) | Normal | Velocidad lenta | Velocidad lenta |
| Tumefacción de pene o clitoris | Normal | Normal | Notablemente aumentado |

NREM: movimientos oculares no rápidos; REM: movimientos oculares rápidos; +: leve; ++: moderado; +++: notable; ++++: muy notable; -: ausente.

cia de las vías aéreas superiores. La sensibilidad disminuida de las neuronas respiratorias al dióxido de carbono, la inhibición del sistema reticular activador y la alteración del control metabólico de las neuronas respiratorias durante el sueño producen un descenso del volumen corriente, la ventilación por minuto y la ventilación alveolar. En individuos normales, la disminución de la ventilación alveolar produce un aumento de 2-8 mmHg de la presión arterial de dióxido de carbono (P_{aCO_2}), un descenso de 3-10 mmHg de la presión arterial de oxígeno (P_{aO_2}), y un descenso de la saturación de oxígeno (S_{aO_2}) inferior al 2% durante el sueño. Estos cambios de los gases sanguíneos se notan a pesar de una caída del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono durante el sueño. Las respuestas ventilatorias hipercápnicas e hipóxicas disminuyen durante el sueño REM y NREM, con un descenso más acusado durante el sueño REM. Estos descensos son consecuencia de una combinación de factores: un menor número de neuronas respiratorias bulbares funcionales durante el sueño, un descenso de la actividad de los quimiorreceptores centrales que favorecen las neuronas respiratorias bulbares y un aumento en la resistencia de las vías aéreas superiores. También disminuyen las respuestas al despertar, especialmente durante el sueño REM. El sistema de control respiratorio voluntario puede estar activo durante una parte del sueño REM. Por tanto, la respiración es vulnerable durante el sueño en individuos sanos. Durante el inicio del sueño y durante el sueño REM puede producirse una irregularidad respiratoria leve con algunos episodios apnéicos (índice de apnea < 5). Sin embargo, en estados patológicos las apneas pueden ser más frecuentes, prolongadas y patológicamente significativas.

Cambios cardiovasculares

La frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica disminuyen durante el sueño NREM y aún más durante el sueño REM. Durante el REM fásico, la presión arterial y la frecuencia cardíaca están inestables por la inhibición vagal fásica y la activación simpática causada por alteraciones de la actividad neural del tronco encefálico. La frecuencia cardíaca y la presión arterial fluctúan durante el sueño REM. Durante las fases 1 a 4 del sueño NREM el flujo sanguíneo cerebral disminuye un 5-23%, la tasa metabólica cerebral de glucosa y oxígeno también disminuye, mientras que estos valores aumentan un 10-41% por encima de los valores de la vigilia durante el sueño REM. Estos datos indican indirectamente que el sueño NREM es el estado de reposo cerebral, con reducción de la actividad neuronal, descenso de la transmisión sináptica y descenso del metabolismo cerebral. Estos datos también son compatibles con la suposición de que el sueño REM representa un estado cerebral activo con aumento de la actividad neuronal y del metabolismo cerebral. Durante el sueño REM los mayores aumentos se observan en el hipotálamo y estructuras del tronco encefálico, y los aumentos más pequeños en la corteza cerebral y la sustancia blanca.

Debido a las alteraciones hemodinámicas y simpáticas, el sueño REM, que predomina durante la tercera parte del sueño nocturno, podría iniciar un aumento de la agregación plaquetaria, la rotura de placas y un espasmo coronario. Estos aumentos pueden actuar como mecanismos desencadenantes de episodios trombóticos, produciendo infarto de miocardio, arritmias ventriculares o incluso muerte cardíaca súbita.

Cambios digestivos

La secreción de ácido gástrico muestra una respuesta variable durante el sueño en los individuos sanos, pero en pacientes con úlceras

duodenales se observa un aumento notable de la secreción ácida y ninguna inhibición de la secreción durante las primeras 2 horas de sueño. La deglución está suprimida durante el sueño y existe una eliminación prolongada de ácido; estos factores son importantes en la patogenia de la esofagitis causada por reflujo gastroesofágico nocturno. La motilidad esofágica también está reducida durante el sueño. Los resultados de estudios sobre motilidad intestinal durante el sueño son contradictorios. Un patrón especial de actividad motora denominado *complejo motor migratorio* muestra una propagación que sigue un ritmo circadiano, con una velocidad más lenta durante el sueño.

Cambios en la función endocrina

Durante el sueño se producen cambios profundos en las secreciones neuroendocrinas (Fig. 72.10). La secreción de hormona de crecimiento muestra un aumento pulsátil durante el sueño NREM en el primer tercio de la noche. La secreción de prolactina también aumenta 30-90 minutos después de iniciarse el sueño. El sueño inhibe la

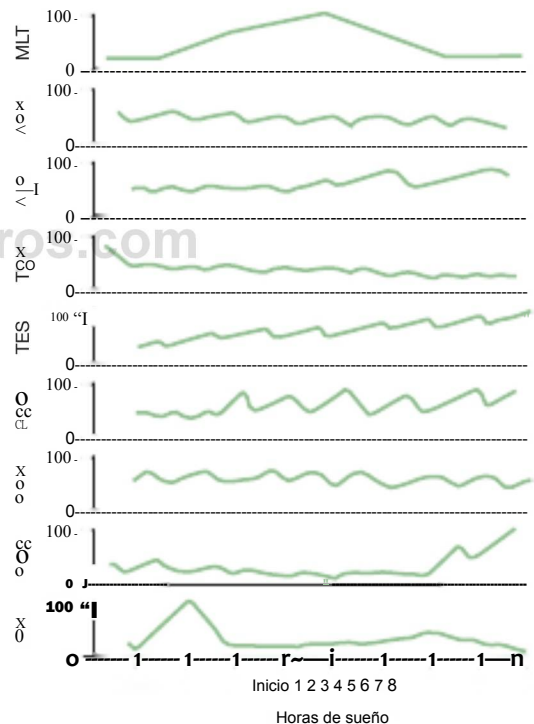


FIGURA 72.10 Diagrama esquemático para mostrar las concentraciones plasmáticas hormonales durante 8 horas de sueño en un adulto. (ADH: hormona antidiurética; ALD: aldosterona; COR: cortisol; GDH: gonadotropina; GH: hormona de crecimiento; MLT: melatonina; PRO: prolactina; TES: testosterona; TSH: hormona estimulante del tiroides. El 0 indica la secreción mínima y 100 la secreción máxima.) (Reproducido con permiso de: Chokroverty, S. 1999, «Physiological changes in sleep», en *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, ed. S. Chokroverty, Butterworth Heinemann, Boston.)

secreción de cortisol. La secreción de hormona estimulante del tiroides alcanza el máximo a última hora de la tarde y después disminuye durante la noche.

Los niveles de testosterona en hombres adultos siguen siendo máximos durante el sueño, aunque no se ha demostrado ninguna relación clara entre los niveles de gonadotropinas y el ciclo sueño/vigilia en niños o adultos. Durante la pubertad los niveles de gonadotropinas aumentan durante el sueño. La melatonina, sintetizada y secretada por la glándula pineal y derivada de la serotonina, empieza a aumentar a última hora de la tarde, alcanza los valores máximos entre las 3 y las 5 de la mañana, y disminuye a niveles bajos durante el día.

Otros cambios endocrinos incluyen un aumento máximo de la aldosterona justo antes de despertarse a primera hora de la mañana y el descenso notable de la actividad plasmática de la renina durante el sueño REM.

Cambios en la función sexual

El hallazgo más destacado es un aumento de la tumefacción del pene en los hombres durante el sueño REM y en las mujeres existe un aumento de la tumefacción del clitoris durante el sueño REM.

Cambios en la termorregulación

La temperatura corporal se ha relacionado estrechamente con el ciclo sueño/vigilia, pero sigue un ritmo circadiano independiente del ritmo sueño/vigilia. Al inicio del sueño, la temperatura corporal empieza a caer; alcanza el punto mínimo durante el tercer ciclo del sueño. La termorregulación se mantiene durante el sueño NREM, pero es inexistente en el sueño REM y los animales experimentales se vuelven poiquilotérmicos. Por tanto, las respuestas fisiológicas (p. ej., escalofríos, disnea, sudoración y piloerección) a estímulos térmicos están deprimidas o ausentes durante el sueño REM.

PRIVACIÓN DE SUEÑO Y SOMNOLENCIA

La somnolencia está determinada por factores circadianos y homeostáticos. La fase circadiana está determinada por los núcleos supraquiasmáticos y funciona de forma bifásica. Cuando un individuo muestra la propensión máxima a la somnolencia existen dos fases; una es intensa alrededor de las 3-5 h de la mañana y la otra, que es menos intensa, alrededor de las 3-5 h de la tarde. Además, existen dos zonas prohibidas o muertas cuando el individuo está muy despierto y no puede dormir a última hora de la mañana o a primera hora de la tarde. La *homeostasis* se refiere a un equilibrio entre sueño y vigilia. Después de una vigilia prolongada, existe un intenso deseo de dormir. El sueño REM está influido por el ritmo circadiano, mientras que el sueño de ondas lentas está influido por la homeostasis. Se dispone de numerosos datos sobre la fisiología del ritmo circadiano, pero se desconoce en gran medida la neurobiología de las influencias homeostáticas. Por tanto, puede producirse una somnolencia excesiva por una arritmia circadiana y alteración de la homeostasis del cuerpo.

Un gran segmento de la población que trabaja en turnos diferentes y con horarios irregulares sueño/vigilia está privado de sueño crónicamente (Bonnet y Arand, 1995). Los grupos de riesgo incluyen médicos, enfermeras, bomberos, conductores de camiones de largas distancias, policías, conductores de trenes nocturnos y estudiantes de secundaria y universitarios. Por comparación, en una encuesta realizada a principios de siglo pasado y otra a finales de siglo, el norteamer-

cano moderno duerme aproximadamente 1,5 horas menos (Harrison y Horne, 1995). Esto no significa necesariamente que hoy se necesiten menos horas de sueño, sino simplemente que las personas están privadas de sueño. Sin embargo, puede haber un error de muestreo en estas dos encuestas: por ejemplo, en la primera de ellas, la muestra constaba de 2.000 personas, frente a las 311 de la segunda encuesta. Como factores responsables de esta reducción de las horas totales de sueño se incluyen el aumento de la luz y sonidos ambientales, la industrialización, un mayor número de personas que trabajan en diferentes turnos y la aparición de la radio y la televisión. Harrison y Horne (1995), sin embargo, afirman que la mayoría de personas no están privadas crónicamente de sueño sino de la capacidad de dormir más. En un estudio epidemiológico se calculó una frecuencia de somnolencia en la sociedad occidental del 5-40% de la población total (Janson et al, 1995).

Se han realizado experimentos para estudiar las consecuencias de la privación de sueño total, parcial y selectiva. Estos experimentos han mostrado claramente que los animales necesitan dormir para sobrevivir, aunque desde un punto de vista práctico no pueden realizarse estudios de privación completa del sueño durante períodos prolongados (p. ej., semanas o meses) en seres humanos. Experimentos en ratas con un dispositivo de carrusel han evidenciado que el sueño es esencial para la supervivencia. Todas las ratas privadas de sueño durante 10-30 días murieron después de haber perdido peso, a pesar de un aumento en la ingestión de comida. Las ratas también perdieron el control de la temperatura. Las ratas privadas de sueño REM tardaron más en morir que las privadas de sueño de ondas lentas.

Privación total de sueño

En 1896 se realizó uno de los experimentos iniciales sobre privación de sueño en seres humanos (Chokroverty, 2008a). Se estudiaron los efectos de un período de 90 horas de privación de sueño en 3 hombres jóvenes sanos. Todos los sujetos tuvieron dificultades para mantenerse despiertos, pero se encontraron como nuevos y descansados después de poder dormir durante 10 horas. Sin embargo, uno de ellos tuvo ilusiones sensoriales que desaparecieron completamente una vez recuperado el período de sueño. En 1965 se realizó un espectacular experimento cuando un estudiante de 17 años de edad de California llamado Randy Gardner (Chokroverty, 2008a) intentó establecer un nuevo récord mundial de estar despierto. Estuvo despierto durante 264 horas y 12 minutos y después durmió 14 horas y 14 minutos, tras los que se recuperó completamente. Por tanto, la conclusión del experimento fue que era posible privar de sueño a las personas durante un período prolongado sin causar un deterioro mental importante. Otras observaciones importantes son la presencia frecuente de episodios de «microsueño» (es decir, breves episodios de sueño NREM) y la pérdida de rendimiento que puede haber estado causada por una pérdida de la motivación. Otros experimentos posteriores en humanos no mostraron efectos negativos permanentes después de la privación de sueño. Sin embargo, la privación de sueño aumenta la tendencia diurna a dormir, como ha demostrado la prueba de latencia múltiple del sueño en dichos sujetos. El porcentaje de SWS aumenta considerablemente durante el período de recuperación del sueño después de una privación del mismo. El porcentaje de sueño REM también aumenta durante el sueño de recuperación después de un período prolongado de privación de sueño, aunque este incremento del porcentaje de sueño REM no se ha observado después de períodos cortos de privación de sueño durante 4 días. Estos hechos pueden sugerir que los sueños REM y NREM están regulados por diferentes mecanismos.

Privación de sueño selectiva y parcial

La determinación del estado de ánimo y el rendimiento después de una privación parcial del sueño (p. ej., restringir el sueño de 4,5 a 5,5 horas durante 2-3 meses) mostró deficiencias mínimas en el rendimiento, que podrían haberse relacionado con un descenso de la motivación. Después de una privación REM selectiva, los estudios PSG mostraron un aumento de presión REM (es decir, inicio más temprano y más habitual del sueño REM durante noches sucesivas) y rebote REM (es decir, aumento cuantitativo del porcentaje de REM durante el sueño de recuperación). La observación de una reacción psicótica después de una privación REM observada por Dement demostró ser inexacta en investigaciones posteriores. De forma similar a la privación REM, después de una privación de fase 4 de sueño NREM durante dos noches consecutivas existe un aumento de sueño en fase 4 durante la noche de recuperación. Es más difícil privar a una persona de la fase 4 del sueño NREM que del sueño REM.

En resumen, estos experimentos han demostrado de manera concluyente que la privación de sueño produce somnolencia y alteración del rendimiento, la vigilancia, la atención y la concentración, pero no ocasiona un cambio permanente de la memoria ni otros cambios del SNC.

Consecuencias de la somnolencia diurna excesiva

Las consecuencias de la SDE (Tabla 72.7) se discuten en los siguientes cuatro apartados: 1) rendimiento y productividad laboral y escolar; 2) funciones cerebrales superiores; 3) calidad de vida e interacciones sociales, y 4) aumento de la morbilidad (Roth y Roehrs, 1996).

Rendimiento y productividad laboral y escolar

Algunos efectos adversos bien conocidos de la privación de sueño y la somnolencia son la alteración del rendimiento y la reducción de la productividad laboral en los trabajadores por turnos, un rendimiento escolar reducido en los estudiantes y un rendimiento laboral alterado en los pacientes con narcolepsia, apnea del sueño, trastornos del ritmo circadiano e insomnio crónico. La somnolencia y la morbilidad asociadas son peores en los trabajadores con turno de noche, en los trabajadores de más edad y en las mujeres que trabajan por turnos.

Funciones cerebrales superiores

La somnolencia interfiere en las funciones cerebrales superiores y produce una alteración de la memoria a corto plazo, de la concentración, la atención, la cognición o el rendimiento intelectual. Las pruebas psicométricas documentan un mayor tiempo de reacción en pa-

cientes con somnolencia excesiva. Estos individuos cometen cada vez más errores y necesitan más tiempo para alcanzar el objetivo en pruebas de tiempo de reacción (Dinges, 1995). La somnolencia también puede alterar las habilidades perceptuales y el nuevo aprendizaje. El sueño insuficiente y la somnolencia excesiva pueden producir irritabilidad, ansiedad y depresión. También se han descrito alteraciones del aprendizaje y deterioro cognitivo por alteración de la vigilancia (Roth y Roehrs, 1996).

Calidad de vida e interacciones sociales

Las personas con SDE suelen estar bajo un estrés psicológico importante. Con frecuencia se piensa erróneamente que son aburridas, perezosas y totalmente estúpidas. La somnolencia excesiva puede producir graves problemas conyugales y sociales. Los individuos con este problema tienen dificultades en las relaciones interpersonales.

Los trabajadores por turnos forman aproximadamente el 20-25% de la población activa de Estados Unidos (es decir, aproximadamente 20 millones de personas). Una gran parte tiene problemas para dormir y la somnolencia es consecuencia del sueño insuficiente y de la arritmia circadiana. Muchos tienen una alteración en la calidad de vida, desavenencias conyugales y problemas digestivos.

Morbimortalidad

La somnolencia diurna persistente expone a los individuos a una mayor probabilidad de accidentes. Los cálculos de la U.S. National Highway Traffic Safety Administration mostraron que aproximadamente 56.000 accidentes al año comunicados por la policía estuvieron causados por conductores «dormidos al volante». La policía de Nueva York calcula que el 30% de los accidentes mortales junto al New York Thruway se producen porque el conductor se queda dormido al volante. Se cree que aproximadamente 1 millón de accidentes anuales (una sexta parte de todos los accidentes de tráfico) se originan por pérdida de atención o lapsus del conductor. La privación de sueño y la fatiga hacen que estos lapsus se produzcan más frecuentemente. Los camioneros son especialmente susceptibles a sufrir accidentes por el cansancio (Lyznicki et al, 1998). Muchos camioneros conducen de noche, cuando tienen más sueño. Los camioneros también tienen una alta prevalencia de apnea del sueño. El U.S. Department of Transportation calcula que 200.000 accidentes automovilísticos cada año pueden estar relacionados con la somnolencia. Casi una tercera parte de todos los accidentes de camión mortales para el conductor están relacionados con la somnolencia y el cansancio. En un estudio de la población general de Hays et al (1996) realizado a 3.962 ancianos se describió un aumento del riesgo de mortalidad de 1,73 en los que tenían SDE, definido por dar cabezadas durante la mayor parte del tiempo.

La presencia de trastornos del sueño (v. Trastornos primarios del sueño asociados a somnolencia diurna excesiva más adelante en este capítulo) aumenta el riesgo de accidentes de tráfico. Los individuos con insomnio, apnea del sueño y narcolepsia no tratados y los trabajadores por turnos, que tienen somnolencia excesiva, sufren más accidentes automovilísticos que otros conductores (Costa e Silva et al, 1996). En 1991, la encuesta nacional de Gallup Organization halló que los individuos con insomnio crónico tienen una frecuencia 2,5 veces más alta de accidentes automovilísticos relacionados con el cansancio que los que no presentan insomnio. La misma encuesta de Gallup de 1991 halló una morbilidad grave asociada a problemas del sueño no tratados, además de alteración de la capacidad para concen-

TABLA 72.7

Consecuencias de la somnolencia diurna excesiva

Alteración de rendimiento y productividad
Alteración de memoria a corto plazo, atención, concepción y cognición
Alteración de la calidad de vida
Estrés psicológico
Aumento de la morbilidad, es decir, mayor probabilidad de accidentes

trarse y para llevar a cabo tareas cotidianas, alteración de la memoria y problemas interpersonales.

Una encuesta telefónica de 1994 a conductores realizada por la New York State Task Force calculó que aproximadamente el 25% de personas consultadas afirmaron que se habían quedado dormidos al volante en algún momento. Los hombres jóvenes son especialmente susceptibles de tener accidentes de coche por quedarse dormidos, según un estudio de Carolina del Norte de 1990, 1991 y 1992 (p. ej., en el 55% de los 4.333 accidentes de tráfico los conductores eran predominantemente hombres y de una edad máxima de 25 años). En la encuesta de Gallup de octubre de 1995, un 52% de todos los adultos encuestados dijeron que en el año anterior habían conducido un coche u otro vehículo teniendo sueño, un 31% de los adultos admitieron haberse quedado dormidos mientras conducían un coche u otro vehículo y un 4% explicaron haber tenido un accidente de coche por el cansancio mientras conducían. Numerosas catástrofes nacionales e internacionales de operaciones industriales, plantas nucleares y todos los modos de transporte se han relacionado con la somnolencia y el cansancio (Dinges, 1995); por ejemplo, el vertido de petróleo del Exxon Valdez en Alaska; el desastre nuclear de Chernobyl en la ex Unión Soviética; el casi desastre nuclear de Three Mile Island en Pensilvania; el desastre de la fuga de gas en Bhopal, India, con 25.000 víctimas mortales, además del desastre del transbordador espacial Challenger.

Causas de somnolencia diurna excesiva

La somnolencia excesiva puede deberse a causas fisiológicas y patológicas (Tabla 72.8).

Causas fisiológicas de somnolencia

Puede considerarse que la privación de sueño y la somnolencia por hábitos del estilo de vida de acostarse y levantarse en horarios irregulares son consecuencia de una alteración de la fisiología circadiana y homeostática normal. Los grupos que están excesivamente dormidos por un estilo de vida y un sueño inadecuados incluyen adultos jóvenes, ancianos, trabajadores con turnos irregulares, profesionales de la salud (p. ej., médicos, especialmente personal interno y personal de enfermería), bomberos, policías, conductores de trenes, pilotos y asistentes de vuelo, conductores de camiones comerciales y los individuos con estímulos competitivos para avanzar en la vida, que sacrifican horas de sueño y acumulan la falta de sueño. Entre los adultos jóvenes, los estudiantes de secundaria y los universitarios tienen especialmente un alto riesgo de privación de sueño y somnolencia. Las causas de somnolencia excesiva entre adolescentes y adultos jóvenes incluyen factores biológicos y psicosociales. Algunas causas de los que se acuestan más tarde en estos grupos incluyen interacciones so-

TABLA 72.8 Causas de somnolencia diurna excesiva

CAUSAS FISIOLÓGICAS

Privación de sueño y somnolencia relacionada con el estilo de vida y un horario sueño/vigilia irregular

CAUSAS PATOLÓGICAS

- Trastornos primarios del sueño
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
 - Síndrome de apnea central del sueño
 - Narcolepsia
 - Hipersomnolencia idiopática
- Trastornos del ritmo circadiano del sueño
 - Cambio de huso horario (*jet lag*)
 - Síndrome de fase del sueño retrasada
 - Patrón de ciclo-vigilia irregular
 - Trastorno del sueño por turno laboral
 - Tipo curso libre (no sincronizado)
- Trastorno de movimientos periódicos de los miembros
- Síndrome de las piernas inquietas
- Síndrome de sueño insuficiente Inducido por la conducta
- Higiene inadecuada del sueño
- Hipersomnía recurrente o periódica
 - Síndrome de Kleine-Levin
 - Hipersomnía catamenial
 - Depresión afectiva estacional
 - Ocasionalmente debido a insomnio
- Trastornos médicos generales
 - Insuficiencia hepática
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia respiratoria
 - Alteraciones electrolíticas
 - Insuficiencia cardíaca
 - Anemia grave
 - Causas endocrinas

Hipotiroidismo

Acromegalia

Diabetes mellitus

Hipoglucemia

Hiper glucemia

• Causas psiquiátricas o psicológicas

Depresión

Sin respuesta psicógena o somnolencia

• Causas neurológicas

Tumores cerebrales o lesiones vasculares que afectan al tálamo,

hipotálamo o tronco encefálico

Hipersomnolencia postraumática

Esclerosis múltiple

Encefalitis letárgica y otras encefalitis y encefalopatías como encefalopatía de Wernicke

Tripanosomiasis cerebral (enfermedad africana del sueño)

Trastornos neurodegenerativos

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Atrofia de múltiples sistemas

Distrofia miotónica y otros trastornos neuromusculares que producen somnolencia secundaria a la apnea del sueño

• Hipersomnía relacionada con medicaciones

Benzodiazepinas

Hipnóticos no benzodiazepínicos (p. ej., fenobarbital, zolpidem, eszopiclona)

Antidepresivos sedantes (p. ej., tricíclicos, trazodona)

Antipsicóticos

Ansiofóbicos no benzodiazepinas (p. ej., buspirona)

Antihistamínicos

Analgésicos narcóticos, como tramadol

Betabloqueadores

• Hipersomnolencia Inducida por toxinas y alcohol

ciales con los compañeros, tener deberes por la noche, deportes, empleo y otras actividades extracurriculares, levantarse temprano por la mañana para ir al colegio y obligaciones académicas que requieren trabajo adicional escolar o universitario nocturno. Los factores biológicos pueden influir, aunque no se han estudiado bien. Por ejemplo, los adolescentes pueden necesitar horas extra de sueño. Además, el sistema del ciclo circadiano puede cambiar con un retraso en la fase del sueño en adolescentes. Se describe más adelante en este capítulo la SDE asociada al turno laboral (v. Trastornos primarios del sueño asociados a somnolencia diurna excesiva).

Causas patológicas de somnolencia

Causas neurológicas de somnolencia excesiva. Los tumores y las lesiones vasculares que afectan al ARAS y sus proyecciones hacia el hipotálamo posterior y el tálamo pueden producir somnolencia diurna. Debe observarse que las lesiones de este sistema con frecuencia producen coma, más que sólo somnolencia. Los tumores cerebrales (p. ej., astrocitomas, quistes supraselares, metástasis, linfomas y hamartomas que afectan al hipotálamo posterior, tumores pineales y astrocitomas del tronco encefálico superior) pueden producir somnolencia excesiva. La hipersomnia prolongada puede asociarse a tumores de la región del tercer ventrículo. Se ha descrito narcolepsia sintomática por un craneofaringioma y otros tumores de las regiones hipotalámicas e hipofisarias. También se ha descrito cataplejía asociada a somnolencia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas en pacientes con gliomas superiores del tronco encefálico con o sin infiltración de las paredes del tercer ventrículo. Además se ha descrito narcolepsia-cataplejía en un paciente con antígeno HLA DR2 negativo con una lesión protuberancial documentada por resonancia magnética (RM).

Otras causas neurológicas de SDE incluyen infartos talámicos paramedianos bilaterales y a veces otros infartos corticales y subcorticales (Bassetti and Valko, 1996), hipersomnolencia postraumática y esclerosis múltiple. Se ha descrito narcolepsia-cataplejía en algunos pacientes con esclerosis múltiple y malformaciones arteriovenosas del diencefalo (Calvelou et al, 1995).

Se ha descrito somnolencia diurna excesiva junto con encefalitis letárgica y otras encefalitis, además de encefalopatías, como la de Wernicke. Se observó que las lesiones de la encefalitis letárgica descritas por Von Economo a principios del siglo pasado, que afectaban gravemente a la región hipotalámica posterior, se asociaban a una manifestación clínica de somnolencia extrema. Estas lesiones aparentemente interrumpían los sistemas ascendentes del despertar con proyecciones hacia el hipotálamo posterior. La encefalitis letárgica ahora está erradicada. La sarcoidosis cerebral con afectación hipotalámica puede producir narcolepsia sintomática. La enfermedad de Whipple del sistema nervioso con afectación hipotalámica puede producir ocasionalmente hipersomnolencia.

La tripanosomiasis cerebral o enfermedad africana del sueño se transmite a los seres humanos por la mosca tse-tse: *Trypanosoma gambiense* produce la enfermedad del sueño gambiana o del África occidental y *Trypanosoma rhodesiense* produce la enfermedad del sueño del África oriental.

Ciertas enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica (AMS) también pueden producir SDE. Las causas de SDE en la enfermedad de Alzheimer incluyen degeneración del núcleo supraquiasmático que produce arritmia circadiana, hipopnea-apnea del sueño asociada, y movimientos periódicos de los miembros durante el sueño (MPPS).

En la enfermedad de Parkinson, la somnolencia excesiva puede deberse a movimientos periódicos de los miembros durante el sueño, apnea del sueño y depresión. La SDE en la AMS asociada a parkinsonismo cerebeloso o síndrome cerebeloso-parkinsoniano y déficit autónomo progresivo (síndrome de Shy-Drager) puede estar causada por la frecuente asociación a arritmias respiratorias relacionadas con el sueño y la posible degeneración de los sistemas reticulares activadores del despertar (Chokroverty, 2008b).

Los trastornos del sueño se identifican cada vez más como una manifestación de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos parkinsonianos. Aunque algunos estudios han atribuido la somnolencia diurna excesiva y los episodios de sueño irresistible («crisis de sueño») a las medicaciones antiparkinsonianas (Ondo et al, 2001), las alteraciones del sueño también son una parte integral de la enfermedad de Parkinson (Amul et al, 2002). En un estudio de 303 pacientes con enfermedad de Parkinson, el 21% de ellos describió que se quedaban dormidos mientras conducían (Ondo et al, 2002). Varios estudios también publicaron una incidencia relativamente alta (10-20%) de síntomas del síndrome de las piernas inquietas (SPI) en pacientes con enfermedad de Parkinson (Ondo et al, 2002; Krishnan et al, 2003). Existe también un conocimiento creciente sobre la relación entre los trastornos parkinsonianos y el trastorno conductual durante el sueño REM (TCR), que puede ser la manifestación inicial de la enfermedad de Parkinson, la AMS y otros trastornos parkinsonianos (Boeve et al, 2007).

Estos y otros estudios aportan datos que respaldan el concepto de que la actividad dopaminérgica normalmente está influida por factores circadianos (Rye and Jankovic, 2002). Por ejemplo, los niveles de tirosina hidroxilasa caen varias horas antes de despertarse y su aumento se relaciona con la actividad motora. Actualmente se está estudiando la relación entre la hipocretina y los trastornos del sueño asociados a la enfermedad de Parkinson (Overeem et al, 2002).

La distrofia miotónica y otros trastornos neuromusculares pueden producir SDE por síndrome de apnea-hipopnea del sueño asociado e hipoventilación. Además, en la distrofia miotónica existe una afectación del ARAS como parte de los efectos de membrana multisistémicos observados en esta enfermedad.

Somnolencia diurna excesiva asociada a trastornos médicos generales. Diversas enfermedades sistémicas como la insuficiencia hepática, renal o respiratoria y las alteraciones electrolíticas pueden producir encefalopatías metabólicas y dar lugar a una SDE. Los pacientes con SDE grave evolucionan a coma. Otras causas médicas de SDE incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y anemia grave. El hipotiroidismo y la acromegalia también pueden producir SDE por el síndrome de apnea del sueño asociado. Otras causas de SDE son los episodios hipoglucémicos de la diabetes mellitus y la hiperglucemia grave.

Trastornos primarios del sueño asociados a somnolencia diurna excesiva. Diversos trastornos primarios del sueño producen somnolencia excesiva (Tabla 72.9; v. también Tabla 72.8). La causa más común de SDE en la población general es el síndrome de sueño insuficiente asociado a privación de sueño. La segunda causa más común es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS); otras causas comunes de SDE son narcolepsia e hipersomnolencia idiopática. La mayoría de pacientes con SDE remitidos al laboratorio del sueño tienen SAOS. Otras causas de SDE incluyen trastornos del ritmo circadiano del sueño, trastorno de los movimientos periódicos de los miembros (MPPS) y SPI, algunos casos de insomnio crónico e higiene del sueño inadecuada.