

Influencia de la prolactina sérica en la arquitectura del sueño

Sergio Moreno Jiménez¹, Leora Velásquez Pérez², Mario Alonso Vanegas¹, Antonio Bramasco Aviléz¹, Ignacio Reyes Moreno¹, Guillermo Axayacalt Gutiérrez Aceves¹

RESUMEN

El sueño se define como un estado de inconsciencia del que se puede sacar a la persona mediante estímulos sensoriales o de otro tipo. El sueño y la vigilia, como muchas conductas y actividades fisiológicas, tienen una periodicidad circadiana de aproximadamente 24 horas. Diferentes hormonas han sido estudiadas para conocer su asociación con el sueño. Se han reportado estudios experimentales en humanos para determinar la relación entre los niveles fisiológicos de prolactina y el sueño. Los estudios en animales reportan la relación pero con niveles anormalmente elevados de la hormona. A pesar de todos estos estudios, aún es controvertida la relación entre los niveles anormalmente elevados de prolactina sérica y la arquitectura del sueño.

Palabras clave: arquitectura del sueño, prolactina, control hormonal, sérica.

SERUM PROLACTIN INFLUENCE IN SLEEP ARCHITECTURE

ABSTRACT

The sleep is defined as a state of unconsciousness from which one can take out the person with sensory or other types of stimuli. The sleep and wake cycle, as many other physiological activities, have a circadian

periodicity of approximately 24 hours. Different hormones have been studied to know their relationship with sleep. There are some reports of experimental studies in humans to determine the relationship between the physiological prolactin levels and sleep. The experiments in animals reports the relationship but with abnormal levels of prolactin. There is still a controversy regarding the relationship between the abnormally elevated levels of prolactin and the sleep architecture.

Key words: sleep architecture, prolactin, hormonal control, serum.

El sueño se define como un estado de inconsciencia del que se puede sacar a la persona mediante estímulos sensoriales o de otros tipos¹.

La explicación tradicional del sueño es que es el resultado de una disminución de la actividad cerebral inducida por la fatiga. Hasta 1945, la mayoría de los científicos que trabajaban en el sueño compartía este punto de vista. Pensaban que el estado de vigilia se mantiene activamente por la estimulación sensitiva y que el cerebro cae dormido cuando la fatiga provoca una disminución de esta estimulación. A finales de la década de los años 40 y principios de los 50 Guiseppi Moruzzi hizo dos descubrimientos que terminaron por desterrar esa idea. Primero, Moruzzi y Horace Magoun descubrieron que la sección de las vías sensitivas en el tronco encefálico no interfería en la vigilia o el sueño². En contraposición a este hallazgo, las lesiones de la formación reticular del tronco encefálico provocaban un estado de estupor conductual y un patrón electroencefalográfico similar al sueño, aunque estas lesiones no interferían en las vías sensitivas ascendentes. A partir de estos resultados, Moruzzi y Magoun concluyeron que la actividad

Recibido: 1 febrero 2007. Aceptado: 21 febrero 2007.

¹, Departamento de Neurocirugía. ²Departamento de Epidemiología Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Sergio Moreno Jiménez. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, 14269 México, D.F. Email: radio_neurocirugia@yahoo.com.mx

tónica de la formación reticular, impulsada por las aferencias sensitivas, mantiene despierto al prosencéfalo, y que la reducción de la actividad de la formación reticular produce el sueño.

Este hallazgo sugirió que la formación reticular del tronco encefálico no actúa de forma uniforme en la regulación del sueño. Antes al contrario, la porción rostral de la formación reticular, aquella situada rostral al puente, contiene neuronas cuya actividad contribuye a la vigilia. Esta actividad es inhibida en condiciones normales por neuronas de la porción de la formación reticular situada por debajo del puente³.

A principios de la década de los 50s, Nathaniel Kleitman y dos estudiantes universitarios discípulos suyos, Eugene Aserinsky y William Dement, realizaron el notable descubrimiento de que el sueño no es un proceso único sino que, posee dos fases diferenciadas. Una fase se caracteriza por movimientos oculares rápidos, mientras que en la otra no existen⁴.

El descubrimiento de las dos fases del sueño y el posterior hallazgo de Moruzzi, demostraron con claridad que el sueño es un estado cerebral inducido activamente y con una gran organización¹.

La regulación del sueño según los modelos actuales depende de dos procesos: el circadiano y el homeostático^{5,6}.

Ritmo circadiano del sueño

El sueño y la vigilia, como muchas conductas y actividades fisiológicas, tienen una periodicidad circadiana en promedio 24 horas. En circunstancias normales los ritmos están regulados por estímulos temporizadores denominados donadores de tiempo (del alemán *zeitgebers*) que adaptan el ritmo al ambiente. La luz solar, un poderoso estímulo temporizador, está relacionada con la fase activa del ritmo circadiano en algunos animales y la fase inactiva en otros⁷. La mayoría de los seres humanos adultos duermen por la noche cuando está oscuro; los animales nocturnos, como las ratas y los ratones, duermen fundamentalmente cuando hay luz.

Como los ritmos circadianos son endógenos, requieren un marcapasos o reloj interno. Un reloj interno importante en los mamíferos es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior^{8,9}. La luz estimula a este núcleo por medio del haz retinohipotalámico, una vía que va desde la retina al núcleo supraquiasmático. Las lesiones del núcleo supraquiasmático amortiguan el ritmo circadiano del sueño, así como otros ritmos circadianos. Cuando este núcleo está lesionado, se puede restablecer el ritmo que regula el sueño transplantando un núcleo supra-

quiasmático fetal^{10,11}.

El tiempo total de sueño permanece bastante estable en los distintos días, incluso en condiciones muy diferentes; sólo se modifica discretamente por las variaciones de la actividad y la estimulación sensitiva. El único factor conductual que aumenta de forma confiable y sustancial el sueño es su falta previa¹¹⁻¹³.

Fases del sueño

Sueño de ondas lentas. Este sueño es sumamente reparador y está asociado con un descenso tanto del tono vascular periférico como de otras funciones vegetativas del cuerpo. Además, hay una disminución de entre 10 y 30% de la presión sanguínea, el ritmo respiratorio y el metabolismo basal. Con frecuencia se pueden presentar sueños durante esta fase; sin embargo, la diferencia entre los sueños que aparecen durante el sueño de ondas lentas y los del sueño MOR (movimientos oculares rápidos) es que estos últimos se recuerdan mientras que los del sueño de ondas lentas normalmente no, aunque esto sigue siendo controvertido¹⁴⁻²⁰. Es decir, durante el sueño de ondas lentas no tiene lugar el proceso de consolidación de los sueños en la memoria^{1,3,11}.

Durante el sueño no MOR la actividad neuronal es escasa y el metabolismo y la temperatura cerebral están en sus mínimos. Además, el flujo de salida simpático disminuye y declinan la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Por el contrario, la actividad parasimpática aumenta y después domina durante la fase no MOR, como se pone de manifiesto por la constricción de las pupilas. El tono muscular y los reflejos están intactos. El sueño no MOR se divide en cuatro etapas características las cuales serán explicadas con mayor detalle más adelante.

Sueño MOR. En una noche de sueño normal, suelen aparecer periodos de sueño MOR, que duran entre 5 y 30 minutos, cada 90 minutos por término medio, el primero de los cuales aparece entre 80 y 100 minutos después de que la persona se ha quedado dormida. Cuando la persona tiene mucho sueño, cada periodo de sueño MOR dura muy poco, e incluso puede que esté ausente. Por el contrario, a medida que la persona va descansando a lo largo de la noche, la duración de los periodos MOR aumenta mucho. Hay varias características del sueño MOR de gran importancia. **1.** Se suele asociar con las ensoñaciones. **2.** Es más difícil que la persona se despierte mediante estímulos sensoriales que durante el sueño de ondas lentas y, a pesar de eso, las personas normalmente se despiertan por las mañanas durante un episodio de sueño MOR, y no de sueño de ondas lentas. **3.** El tono

muscular de todo el cuerpo se encuentra sumamente deprimido, indicando que hay una intensa inhibición de las proyecciones medulares desde las áreas excitadoras del tallo cerebral. **4.** El ritmo cardiaco y la respiración suelen volverse irregulares, lo que es característico del estado de soñar. **5.** A pesar de la inhibición extrema de los músculos periféricos, aparecen unos pocos movimientos musculares irregulares. Entre ellos se incluyen, en particular, los movimientos rápidos de los ojos. **6.** El cerebro está muy activo durante el sueño MOR, y el metabolismo cerebral global puede estar aumentado hasta en un 20%. Asimismo, el electroencefalograma muestra un patrón de ondas cerebrales semejante al que aparece durante la vigilia. Por tanto, este tipo de sueño se denomina con frecuencia sueño paradójico porque es una paradoja que la persona pueda estar aún dormida a pesar de la marcada actividad cerebral^{1,11}.

Fases cíclicas del sueño

Las fases no MOR y MOR alternan cíclicamente durante el sueño. Los adultos humanos suelen empezar el sueño progresando de la fase 1 a la fase 4 del sueño no MOR. Esta progresión es interrumpida de forma intermitente por movimientos del cuerpo y despertares parciales. Transcurridos unos 70 a 80 minutos, la persona dormida suele regresar un tiempo breve a la fase 3 ó 2 y después inicia la primera fase MOR de la noche, que dura unos 5 a 10 minutos. En los seres humanos la longitud del ciclo desde el inicio del sueño no MOR hasta el final de la primera fase MOR es de unos 90 a 110 minutos. Este ciclo de sueño no MOR y MOR se repite normalmente de cuatro a seis veces por noche. En ciclos sucesivos decrece la duración de las fases 3 y 4, mientras que se incrementa la duración de las fases MOR²¹.

En los adultos jóvenes la mayor parte del sueño (50 a 60%) se invierte en la fase 2; las fases MOR constituyen entre el 20 y el 25% del tiempo total de sueño, las fases 3 y 4 en promedio del 15 al 20%, y la fase 1 aproximadamente el 5%. A esto se le llama arquitectura normal del sueño, es decir, la construcción basada en la duración de cada una de las fases del sueño^{1,3}.

POLISOMNOGRAFÍA Y ARQUITECTURA DEL SUEÑO

La polisomnografía consiste en un estudio conformado por varios componentes que permiten determinar en qué fase del sueño se encuentra el paciente.

Para realizar una polisomnografía se debe monitorear al menos un electroencefalograma (EEG) con conexiones central e ipsilateral occipital referencial (lóbulo de la oreja o mastoides), un oculograma para los movimientos rápidos de los ojos, y un electromiograma (EMG) submentoniano para el tono muscular axial. Todos ellos son esenciales para etapificar al sueño y de esta manera, determinar la arquitectura del sueño, es decir, determinar el tiempo de duración de cada una de las fases de sueño y el porcentaje que representa del tiempo total de sueño^{22,23}.

TEORÍAS BÁSICAS DEL SUEÑO

La regulación del sueño según los modelos actuales depende de dos procesos: el circadiano y el homeostático^{5,6}. El proceso circadiano ya lo comentamos anteriormente.

El proceso homeostático o también llamado "S" se define como algo que cambia, se acumula o modifica el nivel de excitabilidad neuronal durante los periodos de vigilia, y ese factor sólo disminuye cuando se duerme²⁴.

Se ha demostrado de modo experimental que el líquido cefalorraquídeo, sangre y orina de animales que se han mantenido despiertos durante varios días contienen una sustancia o sustancias que producen sueño cuando se inyectan en el sistema ventricular de otro animal. Una de estas se ha identificado como muramil péptido, sustancia de bajo peso molecular que se acumula en el líquido cefalorraquídeo y en la orina de animales mantenidos despiertos durante varios días. Cuando se inyectan tan sólo unos microgramos de esta sustancia inductora del sueño en el tercer ventrículo, a los pocos minutos tiene lugar un sueño casi natural y el animal puede permanecer dormido durante varias horas. Otra sustancia que tiene efectos semejantes en la producción del sueño es un nonapéptido aislado de la sangre de animales dormidos. Se ha aislado además un tercer factor diferente a partir de los tejidos neuronales del tallo cerebral de animales mantenidos despiertos durante días. Por lo tanto, es posible que la vigilia prolongada de lugar a la acumulación de un factor de sueño en el tallo cerebral y en el líquido cefalorraquídeo que conduce al sueño, es decir, una sustancia inductora del sueño¹¹. Esta sustancia podría ser la adenosina²⁵⁻²⁷. La relación de adenosina con las fases de sueño se ha estudiado con técnica de microdiálisis y se ha encontrado que esta sustancia aumenta en la vigilia, aún más en la vigilia prolongada, y disminuye después de un tiempo de sueño²⁸⁻³⁰.

Se han sugerido explicaciones para la opera-

ción cíclica y recíproca, del ciclo sueño-vigilia. Cuando no se encuentran activados los centros del sueño, la desinhibición de los núcleos reticulares mesencefálicos y del puente rostral permite que esta región se active de manera espontánea. Esto, a su vez, excita tanto a la corteza cerebral como al sistema nervioso periférico, los cuales envían entonces numerosas señales de retroalimentación positiva a los mismos núcleos reticulares para activarlos aún más. De este modo, una vez que empieza la vigilia, tiene una tendencia natural a mantenerse gracias a toda esta actividad de retroalimentación positiva¹¹.

Sin embargo, después de permanecer activado el cerebro durante muchas horas, incluso las neuronas que pertenecen al sistema activador presumiblemente se fatigan en alguna medida y otros factores activan entonces a los centros del sueño. En consecuencia, el ciclo de retroalimentación positiva entre los núcleos reticulares mesencefálicos y la corteza, entre éstos y la periferia, se debilita, y los efectos inhibidores de los centros del sueño, así como la inhibición de posibles neurotransmisores productores de sueño, se hacen con el control, conduciendo a una rápida transición desde el estado de vigilia al estado de sueño.

Entonces podría postularse que, durante el sueño, las neuronas excitadoras del sistema reticular activador se van haciendo cada vez más excitables debido al descanso prolongado, mientras que las neuronas inhibitorias de los centros del sueño se hacen menos excitables debido a su hiperactividad, conduciendo así a un nuevo ciclo de vigilia.

Esta teoría puede explicar las transiciones rápidas del sueño a la vigilia y viceversa. También puede explicar el despertar o el insomnio que aparece cuando la mente de la persona está preocupada por algo, la vigilia producida por la actividad corporal y muchos otros trastornos que afectan al estado de vigilia o sueño de la persona.

Las células del núcleo reticular pontino intermedio superior, las células activadoras del MOR, muestran escasa o nula actividad durante la vigilia y el sueño no MOR, pero mucha actividad durante el sueño MOR. Aunque su número es escaso, desempeñan un papel crucial en el control del sueño MOR. Un subtipo de estas células es GABAérgico y responsable de la inhibición de la actividad de las células serotoninérgicas y noradrenérgicas durante el sueño MOR; otro subtipo, posiblemente glutamatérgico, es responsable de la pérdida de tono muscular durante el sueño MOR.

El tono muscular desaparece durante el sueño MOR porque las neuronas motoras están inhibidas

activamente. Los circuitos que median la actividad del tono muscular residen en el puente y el bulbo. Una pequeña lesión en el núcleo reticular pontino intermedio superior, crucial para el sueño MOR, libera la actividad motora durante el sueño MOR. Los gatos con esta lesión tienen episodios normales de sueño no MOR, pero cuando están el sueño MOR levantan la cabeza, caminan y realizan diversas actividades motoras enérgicas. Se puede producir un síndrome similar por lesiones en el bulbo medial.

Durante casi un siglo los investigadores han buscado sustancias que se acumulen durante la vigilia y se metabolizan durante el sueño. La comprensión de la forma en que sustancias solubles pueden provocar somnolencia que proporcionaría conocimientos importantes sobre la función del sueño, así como el desarrollo de potentes somníferos naturales. Entre las sustancias identificadas con propiedades hipnógenas figuran los muramil péptidos, la interleucina 1, la adenosina, el péptido delta inductor del sueño, la prostaglandina D2 y una amida primaria de ácido graso de cadena larga, la cis-9,10 octadecenoamida^{1,11}.

La melatonina, una hormona sintetizada y la glándula pineal, estimula la vigilia cuando se administra a las ratas durante el día y tiene un poderoso efecto hipnótico en las aves. Los estudios en seres humanos no han demostrado un efecto hipnótico constante, aunque estudios recientes han indicado que pueden tener valor en ancianos con déficit de melatonina y en el tratamiento del desfase de horario³¹. No está claro si es eficaz en el tratamiento del insomnio^{32,37}.

PROLACTINA

Las células que liberan prolactina forman la mayor parte de la adenohipófisis. En la mayoría de los laboratorios, el límite superior es de 15 a 20 ng/ml y el límite inferior es de 5 ng/ml de niveles séricos de prolactina en condiciones basales normales. La secreción de prolactina es pulsátil durante el día y se eleva durante el sueño. En estados hipersecretorios asociados con amenorrea o tumores hipofisarios, los niveles de prolactina son generalmente por arriba de los 30 ng/ml, pero pacientes sin tumores hipofisarios pueden tener niveles tan altos como 100 ng/ml³⁸. Para conocer la técnica utilizada en este estudio para la medición de la prolactina sérica referirse al anexo 4.

Un nivel bajo de prolactina debería estar presente en el estado de hipopituitarismo y también puede encontrarse en pacientes que toman fármacos dopaminérgicos como L-dopa o bromocriptina. Niveles elevados pueden deberse a otros factores, siendo los más comunes el embarazo, lactancia, hipotiroidi-

dismo, o la ingestión de fármacos como las fenotiazinas o altas dosis de estrógenos^{38,39}.

Control de la prolactina

La prolactina está bajo inhibición tónica por el hipotálamo y por lo tanto, es única dentro de las hormonas hipofisarias. La dopamina es el agente hipotalámico principalmente implicado en la inhibición de la prolactina. La sección del tallo hipofisario y la administración de una gran variedad de sustancias pueden rebasar la inhibición tónica, causando la secreción de prolactina por parte de la adenohipófisis. Además, un número de sustancias actúan de manera directa en los lactótrofos o en el hipotálamo para contrarrestar la influencia de la inhibición dopaminérgica⁴⁰.

Los factores principales estimuladores de prolactina aún no se conocen, pero puede haber cierta elevación de la prolactina en respuesta a altas dosis de estrógenos y hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Los estrógenos actúan directamente a nivel de los lactótrofos hipofisarios para estimular la síntesis y liberación de prolactina. En sujetos normales, la administración ya sea de dosis altas de estrógenos o TRH causa una elevación rápida de dos a tres veces más en el nivel de prolactina. La administración de serotonina o sus precursores (5-hidroxitriptófano o L-triptófano) también incrementan los niveles de prolactina. Agentes como el ácido γ -aminobutírico, las fenotiazinas, metoclopramida, agonistas opiáceos y cimetidina intravenosa provocan que los niveles de prolactina se eleven en varias magnitudes, mientras que, los bloqueadores de serotonina, L-dopa, y otros agentes dopaminérgicos pueden reducir los niveles de prolactina⁴¹.

INTERACCIÓN ENTRE SISTEMA ENDOCRINO Y SUEÑO

Otras hormonas

Existe una gran variedad de literatura médica que indica que existe una interacción entre la secreción nocturna de diferentes hormonas y el electroencefalograma (EEG) del sueño^{42,43}. Esta suposición está sustentada por estudios en humanos y animales sobre la interacción del EEG del sueño y secreción hormonal asociada al sueño bajo condiciones basales, después de la manipulación del comportamiento sueño-vigilia (por ejemplo deprivación del sueño), o después de la administración de hormonas. Otro abordaje es el estudio del sueño en pacientes con

liberación hormonal aumentada o reducida durante el envejecimiento, trastornos psiquiátricos y, en particular, enfermedades endocrinológicas⁴⁴⁻⁴⁶. Con respecto a estas últimas entidades, se han referido síntomas del sueño dentro de los cambios patológicos que involucran a los sistemas, hipotalámico-hipofisario-adrenocortical, hipotalámico-hipofisario-somatotrófico e hipotalámico-hipofisario-tiroideo⁴⁷. Por ejemplo, los pacientes con acromegalia, enfermedad de Cushing e hipotiroidismo muestran una reducción en el sueño no MOR, en particular en el sueño de ondas lentas^{48,49}.

Prolactina (estudios en humanos)

En 1974, se reportó una relación entre la secreción de prolactina y el ciclo de sueño de ondas lentas y sueño MOR en los humanos, con los niveles más bajos de prolactina durante los periodos MOR y niveles elevados de prolactina durante los periodos no MOR⁵⁰.

Por otro lado, la correlación positiva entre los ciclos de sueño y concentraciones séricas de prolactina no fue confirmada por el estudio realizado por van Cauter, *et al*, refiriendo que se debían a un artefacto⁵¹.

Wehr, *et al*, investigaron las influencias circadianas del sueño-despertar y ciclos de oscuridad en la secreción de prolactina y sugirieron que, la elevación nocturna de secreción de prolactina no está asociada con el sueño, sino más bien con el estado de descansar⁵².

En otro estudio, el índice de secreción de prolactina se encontró aumentado durante el periodo total de sueño independientemente de la calidad del sueño; el sueño experimentalmente alterado no influyó la secreción de prolactina en humanos⁴⁹. Además, en la noche de recuperación siguiente a la deprivación del sueño hubo un incremento distinto en los niveles de prolactina en sujetos jóvenes y ancianos. Los autores sugirieron que puede haber un mecanismo común para la estimulación de prolactina y el sueño, pero no una relación causal entre estos dos factores. Murck, *et al*, encontraron que la secreción de prolactina tuvo una tendencia a ser mayor en los ancianos que en los controles jóvenes⁵³.

Spiegel, *et al*, estudiaron la relación entre la secreción de prolactina y la estructura interna del sueño. La aparición del sueño fue seguida rápidamente por un incremento en su secreción, y los despertares coincidieron con una inmediata disminución de su secreción activa. Al analizar la asociación entre la secreción en pulsos de la prolactina y las fases de sueño se demostró que el índice de secreción de prolactina

es bajo al momento de la aparición de la fase MOR⁵⁴.

En 1995, con la utilización del análisis espectral del EEG, se encontró una relación temporal entre las ondas delta, componente que define al SOL, y la secreción de prolactina en humanos jóvenes⁵⁵.

En un estudio de siete pacientes con prolactinomas sin tratamiento Frieboes, *et al* encontraron un aumento en el tiempo de sueño de ondas lentas en comparación con los controles (79.4 +/- 54.4 min en los pacientes vs 36.6 +/- 23.5 min en los controles, P < 0.05), y no encontraron diferencias en tres de los grupos con respecto al tiempo de sueño MOR; sin embargo, se estudió un número pequeño de pacientes⁵⁶.

Prolactina (estudios en animales)

En 1994, reportaron la asociación entre el sueño MOR y los niveles elevados de prolactina de origen tumoral a largo plazo. Este experimento se realizó injertando un tumor secretor de prolactina bajo la cápsula renal en ratas encontrando un aumento de la duración del sueño MOR durante la noche, pero una disminución progresiva del sueño MOR durante el día⁵⁷.

En otro estudio, la administración sistémica a corto plazo de prolactina estimuló el sueño MOR en animales intactos. Roky, *et al* concluyeron en su estudio que la prolactina hipotalámica, más que la sistémica, juega un papel en la regulación del sueño MOR, quizás a través del péptido intestinal vasoactivo (VIP)⁵⁸. En gatos pontinos hipofisectomizados, la administración de prolactina también estimuló el sueño MOR⁵⁹. El uso de antisuero antiprolactina disminuyó el sueño MOR en ratas⁶⁰.

En todos estos estudios el sueño de ondas lentas, se mantuvo sin cambios.

En otro experimento en ratas adultas jóvenes portadoras de injertos de hipófisis anterior bajo la cápsula renal, se describió un gran incremento del sueño MOR y, además, aumento en la duración de sueño no MOR con una tendencia a incrementarse la actividad de ondas delta en el análisis espectral⁶¹.

En contraste con este último estudio, en ratas genéticamente hipoprolactinémicas se reportaron aumento del sueño de ondas lentas y supresión del sueño MOR durante el registro de sueño-despertar⁶².

En general, podemos decir que los estudios realizados en humanos analizaron la relación entre la secreción de prolactina a niveles fisiológicos y la arquitectura del sueño. Por otro lado, los estudios en animales de experimentación analizaron esta misma relación pero con niveles anormalmente elevados de

prolactina. Los resultados son controversiales. Por este motivo pensamos que el modelo de hiperprolactinemia en pacientes con adenomas productores de prolactina nos permite analizar en humanos la relación entre los niveles anormalmente elevados de prolactina y la arquitectura del sueño.

CONCLUSIONES

La relación existente entre los niveles de prolactina y la duración de las diferentes fases del sueño es controvertida.

Por un lado, se han realizado muchos estudios en humanos sanos para intentar determinar la relación que existe entre los niveles fisiológicos de prolactina sérica, y las diferentes fases del sueño.

Sólo existe un estudio que examina los efectos a largo plazo de los niveles anormalmente elevados de prolactina en la arquitectura del sueño en humanos.

En general, podemos decir que los estudios realizados en humanos analizaron la relación entre la secreción de prolactina a niveles fisiológicos y la arquitectura del sueño. Por otro lado, los estudios en animales de experimentación analizaron esta misma relación pero con niveles anormalmente elevados de prolactina. Los resultados continúan siendo controversiales y se necesitan más estudios en humanos que examinen los efectos a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de neurociencia: sueño y ensoñación, McGraw-Hill Interamericana, 2001.
2. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1:455-73.
3. Van Cauter E. Endocrine Physiology Section 3. Physiology. In Sleep. En: *Principles and practice of sleep medicine*, Fourth Edition, Kryger MH, Roth T, and Dement WC, Editors. WB Saunders: New York. 2005.
4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-4.
5. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1:195-204.
6. Beersma DGM. Models of human sleep regulation. *Sleep Med Rev* 1998; 2:31-43.
7. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990; 247:975-8.
8. Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994;166:63-8.
9. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-38.

10. Cohen RA, Albers HE. Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: a case study. *Neurology* 1991;41:726-9.
11. Guyton. Tratado de fisiología médica: estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis, Interamericana-McGraw-Hill. 1992.
12. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51:483-93.
13. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE. Effects of reducing interns weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Eng J Med* 2004; 351:1829-37.
14. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity. An objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 1957; 53:339-46.
15. Goodenough DR, Shapiro A, Holden M, Steinschriber L. A comparison of "dreamers" and "nondreamers": eye movements, electroencephalograms, and the recall of dreams. *J Abnorm Soc Psychol* 1959; 59:295-302.
16. Roffwarg HP, Dement WC, Muzio JN, Fisher C. Dream imagery: relationship to rapid eye movements of sleep. *Arch Gen Psych* 1962; 7:235-58.
17. Foulkes D. Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol* 1962;65:14-25.
18. Cavallero C, Cigogna P, Natale V, Occhionero M, Zito A. Slow wave sleep dreaming. *Sleep* 1992; 15:562-6.
19. Takeuchi T, Miyasita A, Inugami M, Yamamoto Y. Intrinsic dreams are not produced without REM sleep mechanisms: evidence through elicitation of sleep onset REM periods. *J Sleep Res* 2001; 10:43-52.
20. Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Ozaki A, Kuriyama K, Aritake S, et al. Dreaming during Non-rapid Eye Movement Sleep in the Absence of Prior Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep* 2004; 27:1486-90.
21. Czeisler CA, Khalsa SB. *The human circadian timing system and sleep-wake regulation*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:353-75.
22. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:423-87.
23. Walczak T, Chokroverty S. *Electroencephalography, electromyography, and electro-oculography: general principles and basic technology*. In: Sleep Disorders Medicine, Chokroverty S, ed. London: Butterworth-Heinemann; 1999.
24. Salin-Pascual RJ. Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño. *Rev Neurol* 2004; 39:354-8.
25. Mitchell JB, Lupica CR, Dunwiddie TV. Activity-dependent release of endogenous adenosine modulates synaptic responses in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1993;13:3439-47.
26. Rainnie DG, Grunze HC, McCarley RW, Greene RW. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implication for EEG arousal. *Science* 1994; 263:689-92.
27. Porkka-Heiskanen T. Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann Med* 1999; 31:125-9.
28. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Björkum AA, Thakkar M, Greene RW, McCarley RW. Adenosine a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276:1265-8.
29. Portas CM, Thakkar M, Rainnie DG, Greene RW, McCarley RW. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* 1997; 79:225-35.
30. Moriarty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Desinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience* 2004; 123:451-7.
31. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:432-7.
32. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995; 346:1491.
33. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18:598-603.
34. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346:541-4.
35. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4727-30.
36. Rogers NL, Dinges DF, Kennaway DJ, Dawson D. Potential Action of Melatonin in Insomnia. *Sleep* 2003; 26:1058-9.
37. Ivanenko A, Crabtree VM, Trauman R, Gozal D. Melatonin in children and adolescents with insomnia: a retrospective study. *Clin Pediatr* 2003; 42:51-8.
38. Benker G, Jaspers C, Hausler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr* 1990;68:1157-67.
39. Groote-Veldman R, Frolich M, Pincus S, Veldhuis J, Roelfsema F: Basal, Pulsatile, Entropic, and 24-Hour Rhythmic Features of Secondary Hyperprolactinemia Due To Functional Pituitary Stalk Disconnection Mimic Tumoral (Primary) Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Met* 2001;86:1562-67.
40. Malarkey WB, Johnson JC. Pituitary tumors and hyperprolactinemia. *Arch Intern Med* 1976;136:40-4.
41. Frantz AG, Suh HK. L-DOPA and the control of prolactin secretion. *Adv Neurol* 1974;5:447-56.
42. Steiger A. Sleep and endocrine regulation. *Front Biosci* 2003;8:S358-76.
43. Gronfier C, Simon Ch, Piquard F, Ehrhart J, Brandenberger G. Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2686-90.
44. Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellman L. The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Recent Prog Horm Res* 31:399-446.
45. Steiger A, Antonijevic IA, Bohlhalter S, Frieboes RM, Friess E, Murck H. Effects of hormones on sleep. *Horm Res* 1998;49:125-30.
46. Steiger A. Sleep and hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev* 2002;6:125-9.
47. Snow A, Gozal E, Malhotra A, Tiosano D, Perlman R, Vega C, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents. Clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002;110:e74.
48. Shipley JE, Scheingart DE, Tandon R, Starckman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 1992;15:514-8.
49. Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med* 2003;254:13-22.
50. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-non REM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:646-51.
51. Van Cauter E, Desir D, Refetoff S. The relationship between episodic variations of plasma prolactin and REM-non REM cyclicity is an artifact. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:70-5.
52. Wehr TA, Moul DE, Refetoff S. Conservation of photoperiodresponsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 1993;265:R846-57.
53. Murck H, Antonijevic IA, Schier T, Frieboes R-M, Steiger A. Effects of sleep deprivation in young and old subjects. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:203.
54. Spiegel K, Follenius M, Simon C, Saini J, Ehrhart J, Brandenberger G. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994;17:20-7.
55. Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, et al. Temporal relationship

- between secretion and slow-wave electroencephalographic activity during sleep. *Sleep* 1995;18:543-8.
56. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2706-10.
57. Valatx JL, Roky R, Rrouillas J, Paut-Pagano L, Jouvét M. Paradoxical sleep alteration by tumoral hyperprolactinemia. *J Sleep Res* 1994;3:260.
58. Roky R, Obal Jr F, Valatx JL. Prolactin and rapid eye movement sleep regulation. *Sleep* 1995;18:536-542.
59. Jouvét M, Buda C, Cespuglio R. Hypnogenic effects of some hypothalamo-pituitary peptides. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9:465-7.
60. Obal Jr F, Kacsoh B, Alfydi P. Antiserum to prolactin decreases rapid eye movement sleep (REM sleep) in the male rat. *Physiol Behav* 1992;52:1063-8.
61. Obal Jr F, Kacsoh B, Bredow S, Guha-Thakurta N, Krueger JM. Sleep in rats rendered chronically hyperprolactinemic with anterior pituitary grafts. *Brain Res* 1997;755:130-6.
62. Valatx JL, Jouvét M. Circadian rhythms of slow-wave sleep and paradoxical sleep are in opposite phase in genetically hypoprolactinemic rats. *C R Acad Sci* 1988;307:789-94.