

Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño

Antonio Díaz-Negrillo

RESUMEN

En los últimos años hemos asistido a un auténtico auge de la medicina del sueño. No obstante, el interés por conocer los mecanismos precisos que regulan los fenómenos de la vigilia y el sueño data desde tiempos remotos. Con este trabajo se pretende llevar a cabo una descripción rigurosa de los principales componentes bioquímicos que regulan el proceso del sueño así como de sus vías o mecanismos de actuación atendiendo a su función excitadora, inhibidora o neuromoduladora. El conocimiento de estos mecanismos es fundamental no sólo para comprender las bases fisiológicas del sueño sino también para entender los principios básicos de actuación de los tratamientos usados en los diferentes trastornos del sueño.

Palabras clave: neurotransmisor, sueño, vigilia, neuromodulación.

Biochemical basis involved in sleep regulation

ABSTRACT

Sleep medicine has received an increasing attention in research over the past years. However, the interest in knowing the precise mechanisms that regulate the phenomena of waking and sleeping dates from ancient times. This work intends to conduct a detailed description of the main biochemical components that regulate the sleep process and its pathways or action mechanisms according to their excitatory, inhibitory or neuromodulatory function. Understanding these mechanisms is crucial not only for understanding the physiological basis of sleep but also to understand the basic principles of the treatments used in different sleep disorders.

Key words: neurotransmitter, sleep, wakefulness, neuromodulation.

Desde tiempos remotos el hombre se ha sentido asombrado y al mismo tiempo atraído por conocer los mecanismos y procesos que gobiernan el sueño. Sin embargo, son relativamente recientes los estudios que gozan de un cierto rigor científico. En concreto se podría decir que la investigación moderna sobre el sueño no comienza hasta 1953; cuando es descrito el fenómeno de movimientos oculares rápidos (MOR o REM en lengua inglesa) por los investigadores Aserinski y Kleitman y la división del sueño en sueño REM y sueño no REM¹. Posteriormente, en 1975

Pappenheimer, *et al*, lograron aislar del líquido cefalorraquídeo de cabras privadas de sueño una sustancia

Recibido: 4 junio 2012. Aceptado: 18 junio 2012.

Unidad de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Infanta Elena. Correspondencia: Antonio Díaz Negrillo. Unidad de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Infanta Elena. Avenida. Reyes Católicos 21 C.P. 28340 Valdemoro. Madrid (España). E-mail: antoniodnegrillo@yahoo.es; Av. Reyes Católicos 21 C.P. 28340 Valdemoro. Madrid (España). E-mail: antoniodnegrillo@yahoo.es

posiblemente inductora del sueño². A partir de ese momento se comenzó a considerar la posibilidad de que el inicio del sueño estuviese controlado por la acumulación de un *factor de sueño* que actuaría como modulador neuronal. Hoy se sabe que todo el proceso está regulado por sustancias, en su mayor parte de naturaleza peptídica, que se comportan como neurotransmisores y neuromoduladores en las áreas que controlan las diferentes fases del sueño. Las estructuras anatómicas que intervienen en la regulación del ciclo vigilia-sueño forman una red neuronal compleja que se halla interconectada entre sí. Dicho mecanismo de interconexión neuronal se lleva a cabo a través de las sinapsis, favoreciendo de esta manera la transmisión del impulso nervioso. En el mecanismo de interconexión neuronal vehiculado por las sinapsis es imprescindible la liberación de unas sustancias químicas llamadas *neurotransmisores*. Estas sustancias son liberadas al espacio sináptico, dependiendo de la naturaleza de las mismas producen una determinada respuesta fisiológica.

En sentido estricto los neurotransmisores se comportan como hormonas de secreción paracrina a nivel neuronal. Según su interacción con los receptores celulares, por tanto según la respuesta fisiológica que ejerzan pueden tener una función excitadora, inhibidora o incluso moduladora de la misma. Dentro de los neurotransmisores excitadores nos encontramos la dopamina, noradrenalina, histamina, glutamato y las orexinas. Asimismo, los neurotransmisores inhibidores más representativos son el GABA (ácido gamma amino butírico), adenosina e histamina. Por último, los neurotransmisores que ejercen una función moduladora más importantes son acetilcolina, serotonina y melatonina.

Dopamina

La dopamina es uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central. Su importante papel como neurotransmisor fue puesto de manifiesto por Carlsson y Hillarp en 1952³. Desde el punto de vista bioquímico se encuadra dentro del grupo de las catecolaminas, junto con la noradrenalina y adrenalina, neurotransmisores de los que es precursor. La dopamina se forma inicialmente mediante la hidroxilación de L-tirosina a 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) por acción de la enzima tirosina hidroxilasa. La transformación de L-DOPA en dopamina es catalizada por la enzima DOPA descarboxilasa (figura 1).

Se han descrito hasta cinco tipos de receptores dopaminérgicos agrupados en dos familias, D₁ y D₂, todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores asociados a proteínas G. Áreas como el cuerpo

estriado, núcleo *accumbens*, sustancia negra; así como, el sistema límbico, tálamo o corteza son las que presentan mayor densidad de receptores dopaminérgicos⁴.

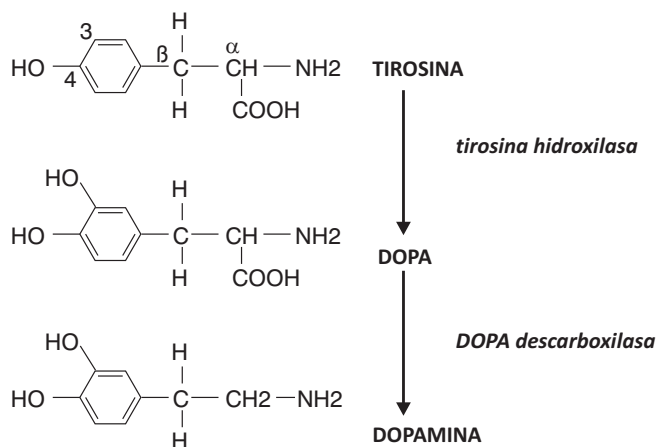


Figura 1: Biosíntesis de la dopamina.

Numerosos estudios sugieren la participación de la dopamina en los ritmos circadianos, concretamente con el ciclo sueño-vigilia. Se ha visto que existe un aumento de los niveles de dopamina en ciertas áreas corticales durante el periodo de vigilia, lo que le confiere un efecto "*alertizante*". La dopamina ayuda a mantener el estado de vigilia y facilita la actividad motora durante la misma. También se ha visto que tiene ciertas influencias sobre el sueño REM aunque no están tan claras; sustancias relacionadas estructuralmente con la dopamina como es la apomorfina producen una disminución del sueño REM asociada a una disminución global del tiempo total de sueño. Sin embargo, antagonistas de los receptores dopaminérgicos, como la clorpromazina, producen a bajas dosis un aumento y facilitación del sueño REM. Por tanto, existen dudas sobre si la dopamina juega un protagonismo fundamental en la producción del sueño REM o por el contrario su acción es debida al efecto modulador sobre otros neurotransmisores⁵.

En resumen, la dopamina se puede considerar un neurotransmisor alertizante dado que las sustancias que aumentan los niveles de dopamina cerebral propician un estado de activación y vigilia. Sin embargo, aquellas que producen un bloqueo de la dopamina (como las fenotiacidas o pimocida) tienden a aumentar el tiempo de sueño.

Noradrenalina

La noradrenalina (también denominada norepinefrina) es otro de los neurotransmisores involucrados en los mecanismos reguladores del sueño y la vigilia.

Bioquímicamente se puede encuadrar como una catecolamina y una fenetilamina, teniendo un origen similar a la dopamina. De hecho su síntesis se realiza a partir de la dopamina mediante la enzima dopamina β -hidroxilasa (figura 2). En el sistema nervioso central la actividad noradrenérgica está mediada por dos tipos de receptores: los alfa adrenérgicos y los beta adrenérgicos. A su vez, los receptores alfa se subdividen en dos tipos: alfa₁ y alfa₂. De ellos los alfa₂ son los que parecen cobrar un mayor protagonismo en los mecanismos de regulación del sueño y vigilia. La estructura anatómica noradrenérgica mas importante es el *locus coeruleus*. Desde él se proyectan diferentes vías que llegan hasta el sistema límbico, corteza cerebral o médula espinal entre otras. Las neuronas noradrenérgicas cuyos somas se localizan en el *locus coeruleus*, presentan una gran actividad durante la vigilia, encontrándose silentes durante el sueño MOR⁶. Las lesiones en el *locus coeruleus* producen hipersomnia, aumentando la duración tanto de la fase N3 como del sueño REM.

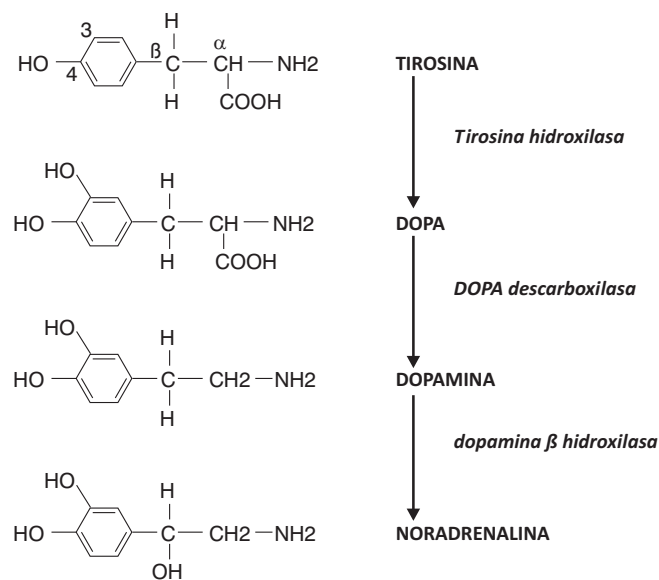


Figura 2. Biosíntesis de la noradrenalina.

No obstante los resultados son contradictorios pues se ha visto que al administrar periféricamente clonidina, agonista alfa₂, que actúa disminuyendo los niveles de noradrenalina, también disminuye el tiempo total de sueño NREM y REM. Incluso se ha observado que la administración local de clonidina en el *locus coeruleus* suprime el sueño NREM. Por otra parte el empleo de fenoxibenzamina (antagonista alfa₁) también disminuye el tiempo de sueño NREM. En cuanto a los receptores beta adrenérgicos también hay resultados contradictorios pues se ha observado que la actividad de

fármacos antagonistas como el propranolol (beta bloqueante) provocan una disminución de sueño REM e insomnio⁷.

En general, las sustancias que aumentan la disponibilidad de la noradrenalina en el espacio sináptico suprimen el sueño REM, no obstante, existen excepciones como la clonidina, fármaco que disminuye la liberación de noradrenalina que a su vez disminuye el sueño REM.

Histamina

La histamina es una amina formada por un anillo imidazólico y por un grupo etilamina. Se sintetiza a partir de la descarboxilación del aminoácido histidina, mediante una reacción catalizada por la enzima histidina (L- histidin) descarboxilasa (figura 3).

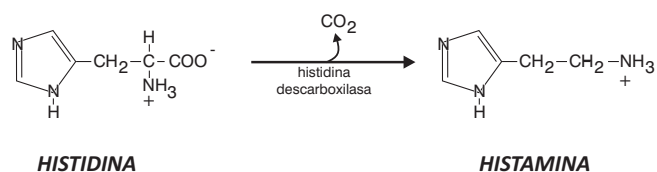


Figura 3. Biosíntesis de la histamina.

Las neuronas que sintetizan histamina se encuentran fundamentalmente en el núcleo posterior del hipotálamo y en el núcleo tuberomamilar. Desde ahí, esas neuronas histaminérgicas se proyectan hacia áreas corticales.

La histamina tiene cuatro tipos de receptores específicos: H₁, H₂, H₃, y H₄, todos ellos acoplados a proteínas G. Los receptores H₁ y H₂ están distribuidos tanto en órganos periféricos como en el sistema nervioso central; los H₃ se encuentran mayoritariamente en el sistema nervioso central y receptores de H₄ se han identificado en células de origen hematopoyético, no habiéndose encontrado estos últimos en el sistema nervioso central. Como hemos comentado anteriormente los receptores H₃ se expresan predominantemente en el sistema nervioso central, en particular en el hipocampo, ganglios basales y corteza. En estas áreas regulan la liberación de histamina y modulan la de otros neurotransmisores. Por ello la histamina puede actuar además como neuromodulador, regulando las respuestas a otros neurotransmisores. La histamina producida por neuronas del hipotálamo posterior funciona como un neurotransmisor excitatorio que estimula la liberación de otros neurotransmisores a través de su receptor H₁. Se ha objetivado que la histamina interactúa con opiáceos, acetilcolina, GABA, etc. Así pues, los agonistas y antagonistas de la histamina modulan la secreción de la dopamina y a la inversa, los agonistas y antagonistas de

la dopamina modulan la secreción de histamina por medio de receptores de dopamina localizados en el hipotálamo y estriado⁸.

La histamina aumenta la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central. A nivel hipotalámico, la función reguladora del ciclo vigilia/sueño la lleva a cabo mediante los receptores H_1 , lo cual explica el efecto sedante de los antihistamínicos clásicos. Asimismo, la inhibición de la síntesis de histamina genera una incapacidad para mantener el estado de vigilia. Por otra parte, el receptor H_3 actúa como un autorreceptor con efecto negativo. Así, la propia histamina inhibe a través de este receptor su propia liberación y la de otros neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina). De igual modo los antagonistas del receptor H_3 aumentan la vigilia. Se ha demostrado que las células histaminérgicas se activan con rapidez al despertar, mientras que durante períodos de relajación o cansancio lo hacen de forma más lenta, y cesan totalmente su actividad durante las fases de sueño REM y no-REM. Además se ha demostrado que la histamina está envuelta en procesos de degeneración neuronal y neurotoxicidad. Para concluir podemos decir que la histamina desempeña funciones importantes a nivel cerebral, destacando la reducción del sueño y el aumento del estado de alerta; así como, la estimulación de la liberación de varias hormonas (vasopresina, entre otras), la regulación de la ingesta de agua y comida, el aumento de la actividad motora y un efecto analgésico⁹.

Glutamato

El glutamato, como forma ionizada del ácido glutámico, es uno de los neurotransmisores más frecuentes en el sistema nervioso y neurotransmisor excitador más importante de la corteza cerebral. Sus efectos excitadores fueron descritos en los años 50 tras observar que al aplicarlo de forma tópica sobre la corteza cerebral desencadenaba convulsiones y que su aplicación mediante iontoforésis producía despolarización neuronal y aumento de la frecuencia de potenciales de acción. En el sistema nervioso central la síntesis de glutamato ocurre principalmente a partir de glutamina mediante la enzima glutaminasa (figura 4)¹⁰.

Los receptores glutamatérgicos pueden ser de dos tipos: receptores ionotrópicos y receptores metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos se clasifican a su vez en N-metil-D-aspartato (NMDA), á-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) y Kainato (KA). Los receptores metabotrópicos se dividen en 8 tipos (mGluR 1-8). Las áreas más frecuentes de localización de receptores ionotrópicos son el hipocampo, tálamo, estriado,

córtex y cerebelo. Asimismo, las áreas con mayor densidad de receptores metabotrópicos son, además del hipocampo, córtex y cerebelo, bulbo olfatorio y sustancia negra¹¹.

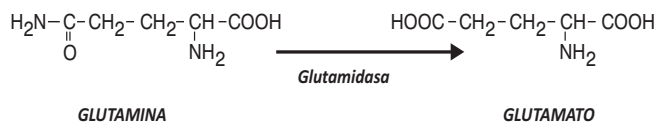


Figura 4: Biosíntesis del glutamato.

Numerosas evidencias indican que el glutamato podría estar implicado como neurotransmisor en la generación de vigilia mediante la activación del sistema activador reticular ascendente. Además cobra un protagonismo especial en la regulación del ritmo circadiano vigilia-sueño por su relación con el núcleo supraquiasmático. El glutamato, junto con otros neurotransmisores como el aspartato estimula el citado núcleo en presencia de luz. Al hilo de este fenómeno se ha observado que la concentración de glutamato en el núcleo supraquiasmático presenta una variación circadiana y que la administración de antagonistas de los receptores NMDA suprime el efecto del glutamato sobre el núcleo supraquiasmático¹².

Para concluir podemos decir que el glutamato es uno de los neurotransmisores excitadores más importantes en la corteza cerebral; así como, uno de los más abundantes en el sistema nervioso.

Hipocretinas/orexinas

El sistema orexinérgico, también llamado hipocretinérgico, está constituido por un conjunto de grupos neuronales que sintetizan hipocretinas así como por los receptores específicos para estas sustancias. Este sistema fue descrito en 1998; simultáneamente por dos grupos de investigación; uno de ellos dirigido por Luis de Lecea que describió la molécula de la preprohipocretina; así como, sus dos péptidos derivados, la hipocretina 1 y 2 mientras estudiaban ARN mensajeros específicos del hipotálamo¹³. El otro grupo estaba dirigido por Takeshi Sakurai quienes denominaron a las moléculas como orexina A y B¹⁴. Años más tarde se ha comprobado que las moléculas identificadas como hipocretina y orexina son las mismas, empleándose hoy ambos términos de forma indistinta.

Anatómicamente, estos grupos neuronales orexinérgicos están localizados fundamentalmente en las regiones lateral, posterior y perifornical del hipotálamo; así como, en la región central de la amígdala o en el bulbo olfatorio y son parte fundamental en el mantenimiento de la homeostasis energética, regulación del ciclo sueño-vigilia y control neuroendocrino.

Desde el punto de vista bioquímico la hipocretina 1 es un péptido de 33 aminoácidos unido entre sí mediante dos puentes disulfuro. A su vez la hipocretina 2 es un polipéptido de 28 aminoácidos. La presencia de ambos péptidos se ha identificado no sólo en humanos sino también en perros, gatos, ratón o incluso en algunos anfibios (*Xenopus laevis*). Estos dos péptidos provienen de un precursor común llamado prepro-hipocretina, polipéptido de 131 aminoácidos y codificado por un gen localizado en el cromosoma 17q21¹⁵.

Se han descrito dos receptores hipocretinérgicos, ambos acoplados a proteínas G: el receptor para hipocretina 1 (Hcrt-1R), que es más abundante en la formación hipocámpal, núcleo ventromedial del hipotálamo, rafe dorsal, *locus coeruleus*, y receptor de hipocretina 2 (Hcrt-2R) que se encuentra con mayor densidad en la corteza cerebral, subtálamo, núcleo *accumbens*, núcleos de la región pretectal posterior y núcleos paraventriculares (figura 5)¹⁶.

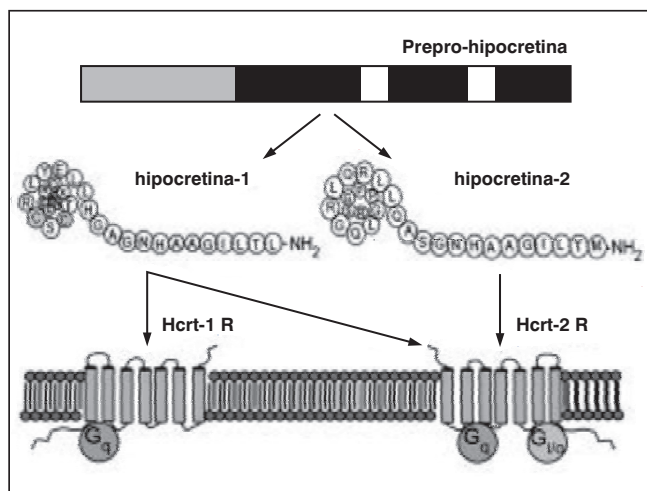


Figura 5. Esquema de la síntesis de hipocretinas y de sus correspondientes receptores.

La relación que se establece entre las hipocretinas y regulación de los mecanismos de sueño viene dada por su presencia en ciertos núcleos cerebrales relacionados con el mantenimiento de la vigilia (por ejemplo *locus coeruleus*, núcleo región tuberomamilar, rafe dorsal). Además se ha visto que su alteración guarda una estrecha relación con patologías del sueño tales como la narcolepsia. La narcolepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por ataques de sueño, cataplexia, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas. Se ha observado que en algunas razas de perro como el doberman, esta patología se hereda de forma autosómica recesiva, dichos perros narcolépticos presentan una mutación en el receptor para hipocretina-2. Incluso la sintomatología narcoléptica mejora con administración

de hipocretinas. Además se ha visto que ratones *knockout* para hipocretinas presentan una clínica similar a la narcolepsia o que la inyección intraventricular de hipocretina 1 en roedores aumenta la vigilia, suprime el sueño REM y altas dosis, el sueño no REM. En humanos se han constatado niveles disminuidos de hipocretina 1 en líquido cefalorraquídeo; así como, una reducción funcional en el número de neuronas hipocretinérgicas del área hipotalámica lateral. En sentido estricto las hipocretinas llevan a cabo un efecto neuromodulador pues se ha observado que las hipocretinas aumentan la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA además de la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato a nivel del núcleo arcuato. No obstante para la existencia de un sueño normal o para conseguir el mantenimiento de la vigilia se requiere de un adecuado funcionamiento del sistema hipocretinérgico¹⁷⁻¹⁹.

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor más importante en el sistema nervioso central y a su vez el más abundante. Fue descubierto en 1950 por los científicos Roberts y Frankel, así como Awapara, et al. Su función más importante es modular los sistemas excitadores. La síntesis de GABA se realiza a partir del ácido glutámico mediante la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que cataliza la α -descarboxilación de glutamato, dando lugar a GABA y CO₂ (figura 6). Asimismo el GABA puede ser degradado para reconvertirse de nuevo en glutamato. Esta reacción enzimática es realizada por la enzima GABA transaminasa, con piridoxal fosfato como coenzima.

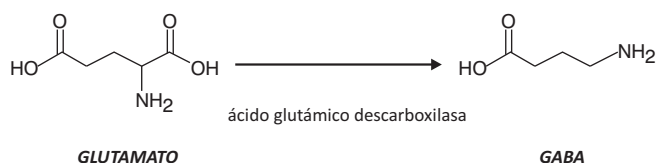


Figura 6. Biosíntesis del GABA.

Se han identificado 3 tipos de receptores GABA: GABA_A, GABA_B y GABA_C. Los receptores GABA_A (figura 7) están asociados a un canal iónico, concretamente al Cl⁻ y son los más importantes en la modulación del sueño dado que son sensibles a las benzodiazepinas y los barbitúricos, fármacos ambos inductores del sueño²⁰.

Desde el punto de vista anatómico el GABA se encuentra prácticamente en todo el sistema nervioso central. No obstante, las estructuras gabaérgicas más importantes son cerebelo, ganglios basales, corteza cerebral e hipocampo.

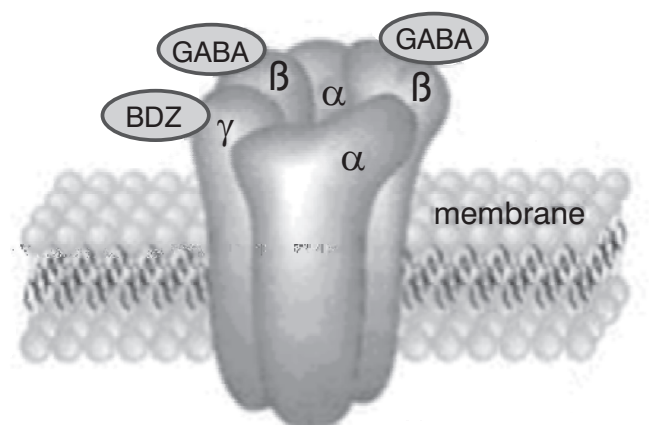


Figura 7. Imagen estructural del receptor GABA_A.

La influencia del GABA en la regulación del sueño y de los ritmos circadianos está ampliamente demostrada. En relación con el ciclo sueño-vigilia, las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular del tálamo son las responsables de llevar a cabo una inhibición del sistema reticular activador ascendente que proyecta a tálamo y corteza. Esta inhibición propicia la aparición del sueño lento. Además El GABA es el principal neurotransmisor de las neuronas del núcleo supraquiasmático, por lo que interviene en la sincronización del reloj circadiano. A nivel de dicho núcleo se ha observado que el GABA podría tener un efecto dual actuando como neurotransmisor inhibitorio durante la noche, y como neurotransmisor excitador durante el día. Este efecto dual estaría mediado por receptores GABA_A y dependería de los cambios en la concentración de Cl⁻ intracelular de tal modo que concentraciones altas de Cl⁻ intracelular durante el día producirían respuestas excitadoras al GABA, mientras que bajas concentraciones de Cl⁻ intracelular durante la noche resultarían en una respuesta inhibitoria²¹.

Además existen evidencias sobre el protagonismo del GABA en la regulación de procesos relacionados con el estado consciente, ansiedad, termorregulación, control motor, respuesta hormonal, aprendizaje y control de la ingesta. En los últimos años se ha relacionado la alteración de los sistemas GABAérgicos con algunas patologías neuropsiquiátricas tales como la corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, alcoholismo o esquizofrenia.

Adenosina

La adenosina es otro neurotransmisor importante en el sistema nervioso central, con influencias directas sobre el sueño. Bioquímicamente es un nucleósido de purina formado por la unión de adenina con ribosa mediante un enlace glucosídico en la posición N-9 (figura 8).

La adenosina, como neurotransmisor inhibitorio,

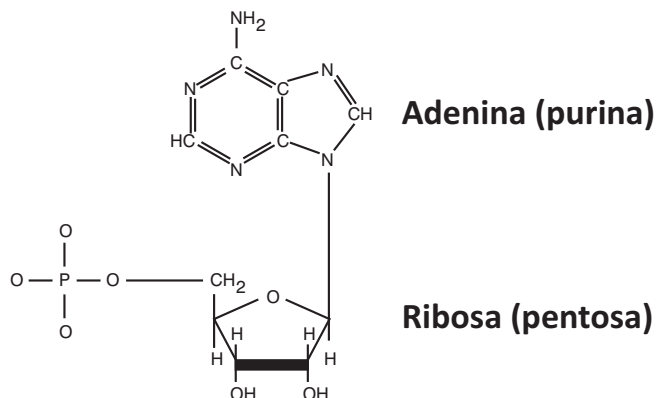


Figura 8. Fórmula molecular de la adenosina.

participa en los procesos que facilitan el sueño. En gatos su perfusión cerebral reduce el periodo de vigilia. Al administrar sustancias como la desoxicoformicina, inhibidor de la enzima que degrada la adenosina (adenosindesaminasa) se incrementa el sueño NREM. Con técnicas de microdiálisis se ha demostrado que se acumula en el cerebro durante las horas de vigilia, para luego liberarse propiciando el sueño. Además se ha visto que en humanos la adenosina tiene variaciones circadianas. Antagonistas de receptores de la adenosina como cafeína, teofilina, y en general las xantinas son usados como estimulantes del sistema nervioso central para prolongar el estado de vigilia. Existen abundantes receptores de adenosina en la región ventrolateral preóptica del hipotálamo anterior. Dichos receptores, al activarse desencadenan un fenómeno de inhibición mediado por GABA en los centros que mantienen la vigilia²²⁻²³.

Los niveles de adenosina parecen sufrir variaciones no sólo a lo largo del día sino también con la edad. De hecho se ha observado que en ratas de edad avanzada los niveles de adenosina son mayores que en ratas jóvenes. Este dato puede estar a su vez relacionado con los cambios de sueño acontecidos durante el envejecimiento²⁴.

Glicina

Es un aminoácido no esencial que se comporta como neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. En el organismo se sintetiza mediante dos vías: fosforilada y no fosforilada, siendo el aminoácido serina el precursor más importante. En el ámbito del sueño este neurotransmisor ha sido relacionado con la atonía muscular que se produce en la fase REM. Dicha atonía ha sido reproducida experimentalmente mediante estimulación eléctrica de algunas áreas del tallo cerebral, incluyendo el núcleo retrorubral de la parte inferior

del mesencéfalo, los núcleos pedunculopontinos y núcleo magnocelular del bulbo medial. La vía se conformaría con los axones de núcleos tegmentales dorsolateral y pedunculopontino, que por el haz tegmento-reticular desciende hacia el bulbo para hacer sinapsis liberando glutamato en los núcleos magnocelular y acetilcolina en el paramediano. Desde estos núcleos el estímulo prosigue a través del tracto retículo-espinal lateral, hasta las células del asta anterior de la médula que son inhibidas por la liberación de glicina, produciéndose una hiperpolarización y una inhibición posináptica que da como resultado la atonía muscular del sueño REM²⁵.

El estudio de estos mecanismos podría resultar muy interesante para comprender en profundidad ciertos trastornos del sueño relacionados con la motricidad tales como la parálisis del sueño o trastorno de la conducta durante el sueño REM.

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) es uno de los neurotransmisores más abundantes e importantes del sistema nervioso, tanto central como periférico. Se trata de un éster sintetizado a partir de colina y acetil coenzima A por medio de la enzima colina acetiltransferasa (figura 9).

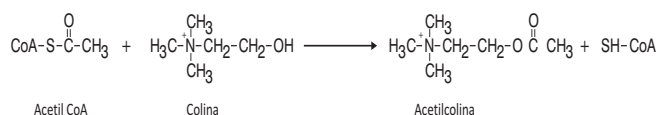


Figura 9. Biosíntesis de la acetilcolina.

En el sistema nervioso existen dos tipos de receptores de acetilcolina: nicotínicos y muscarínicos. Ambos son diferentes tanto en su ubicación como en sus propiedades farmacológicas. Los receptores nicotínicos (figura 10) pertenecen a la familia de receptores asociados a canales iónicos, son activados por la nicotina y bloqueados por sustancias como el curaré.

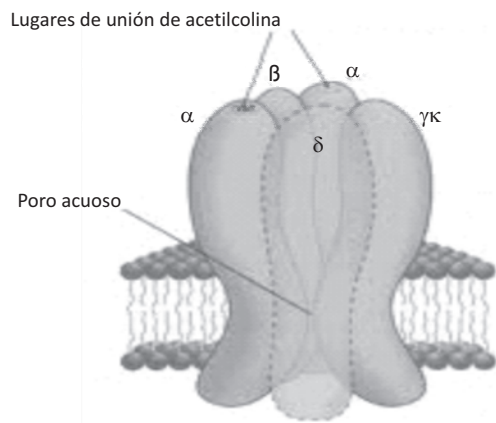


Figura 10. Receptor nicotínico de acetilcolina.

Los receptores muscarínicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G de membrana (figura 11), son activados por muscarina y bloqueados por atropina. Se han descrito hasta 5 subtipos de receptores muscarínicos (M_1 - M_5). Estudios recién demuestran que los receptores muscarínicos M_2 inducen sueño REM²⁶.

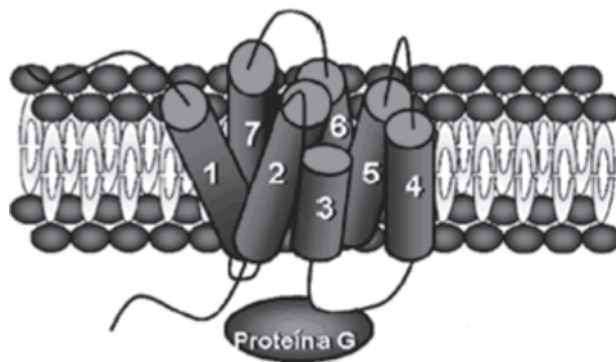


Figura 11. Receptor muscarínico de acetilcolina.

Se ha demostrado que la acetilcolina desempeña un importante protagonismo en el control de los estados de alerta. Este neurotransmisor ha sido relacionado con la transición de sueño a vigilia, con el mantenimiento del sueño REM, con el estado de alerta a nivel talámico; así como, con el control de la actividad motora en estriado. En el gato la liberación cortical de acetilcolina es mayor durante la vigilia y SREM que durante el sueño lento. En la rata la administración sistémica de fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa, enzima degradadora de acetilcolina) produce vigilia mantenida. En humanos, la administración de fisostigmina durante la fase de sueño NREM propicia la aparición de sueño REM y si se administra durante el sueño REM, desencadena un despertar. Por todo lo expuesto podemos afirmar que el sistema colinérgico facilita la vigilia o sueño REM, según el nivel de actividad del SNC. La acetilcolina puede actuar de forma indirecta a través de disminución de la liberación de catecolaminas, como la noradrenalina²⁷.

En el sistema nervioso central la acetilcolina también está involucrada en procesos emocionales y de consolidación de memoria en áreas corticales y límbicas. Así pues la alteración del sistema colinérgico está implicada en génesis de alteraciones psicoafectivas, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o Parkinson.

Serotonina

Es otro de los neurotransmisores importantes del sistema nervioso. Los núcleos del ráfe son las principales estructuras anatómicas productoras de serotonina,

íntimamente relacionadas con la formación reticular. En el ser humano la serotonina (también denominada 5-hidroxitriptamina o 5-HT) es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, mediado por las enzimas triptófano-hidroxilasa y 5-hidroxitriptófano-decarboxilasa (figura 12). Existen 7 tipos de receptores diferentes para serotonina (5-HT₁-5-HT₇). Salvo el 5-HT₃, que es un receptor inotrópico, todos los demás están acoplados a proteínas G y pueden actuar según el tipo generando un potencial excitatorio o inhibitorio²⁸.

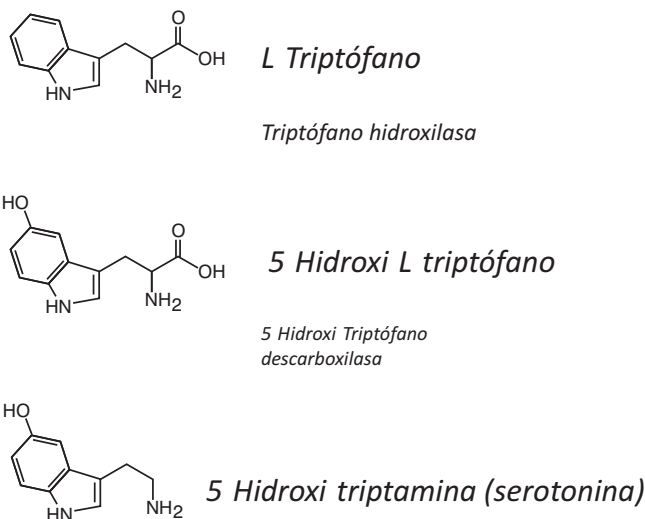


Figura 12. Biosíntesis de la acetilcolina.

El sistema serotoninérgico juega un papel fundamental en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Su acción ha sido objeto de numerosos estudios. La administración del L-triptófano produce una inducción del sueño al comportarse como un hipnótico natural. Dicho aminoácido reduce la latencia de sueño y los despertares nocturnos. Sin embargo, el déficit de L-triptófano se asocia a una reducción del sueño REM. La administración de inhibidores de la síntesis del 5HT genera insomnio agudo en animales de experimentación. En ratas provoca una reducción del sueño NREM, mientras que en humanos produce reducción del sueño REM sin alterar el sueño NREM.

Se ha visto que lesiones en el núcleo dorsal del rafe producen déficit de serotonina e insomnio. La administración de p-clorofenilalanina inhibe a la hidroxilasa de triptófano y también produce insomnio en el gato durante varios días. Este insomnio puede revertirse con la administración de 5-hidroxitriptófano. Los niveles de serotonina; así como, la afinidad hacia sus receptores son variables a lo largo del día. Se objetivan niveles máximos durante el día para disminuir por la noche. En cambio los receptores muestran una curva inversa pues son más abundantes y afines durante la noche²⁷⁻²⁸.

Melatonina

Es una hormona endógena producida por los pinealocitos de la glándula pineal. Fue aislada en la década de los 50 por Lerner, et al, quienes describieron su estructura química (N-acetyl-5-metoxi-triptamina). Su síntesis se realiza a partir del triptófano y serotonina (figura 13), es secretada sólo durante las horas de oscuridad del ciclo día-noche. Esta hormona no se almacena sino que se libera una vez sintetizada, está relacionada con el proceso de inducción del sueño y sincronización interna del ritmo circadiano de los mamíferos. A nivel del núcleo supraquiasmático actúa como mensajero hormonal, como regulador de su actividad. La síntesis de la melatonina también se produce en otras áreas fuera de la glándula pineal como en retina, intestino o glándulas lacrimales pero en estas áreas posee más bien una función paracrina dado que la pinealectomía elimina prácticamente la concentración de melatonina circulante. La regulación en la producción de melatonina es llevada a cabo por receptores posinápticos localizados en el ganglio cervical superior, que a su vez inerva la glándula pineal. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo recibe estímulos desde la retina por medio del tracto retinohipotalámico y durante las horas de oscuridad las eferencias del núcleo supraquiasmático estimulan al ganglio cervical superior y a la glándula pineal produciendo secreción de melatonina. Dicha estimulación es suprimida por la luz, en especial la luz brillante. La producción de melatonina está influenciada por factores tales como la edad (más abundante en niños), la estación del año (en verano la secreción de melatonina se adelanta y en invierno se retrasa) el ciclo menstrual, estrés o ejercicio, tiempo diario de exposición al sol, algunos fármacos como las benzodiacepinas o los γ -bloqueantes e incluso algunas patologías (en la cirrosis hepática la producción de melatonina está disminuida)²⁹⁻³⁰.

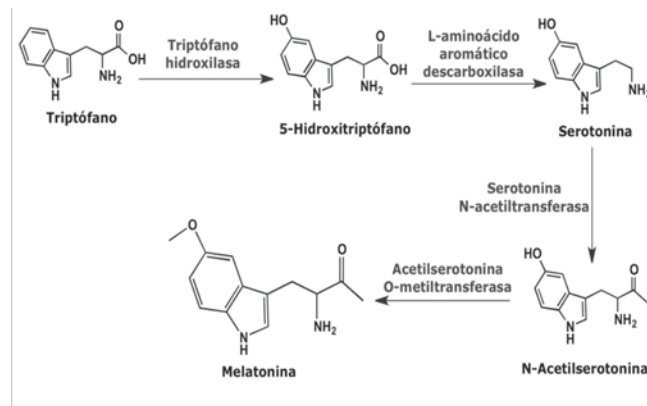


Figura 13. Biosíntesis de la melatonina.

En humanos se han descrito dos receptores para melatonina bien diferenciados: ML_1 y ML_2 . Los receptores ML_1 son receptores de alta afinidad y están acoplados a proteína G, en cambio los ML_2 son de baja afinidad y no poseen una distribución cerebral específica. Los receptores ML_1 pueden dividirse a su vez en dos subtipos: ML_{1a} y ML_{1b} . El receptor ML_{1a} es el responsable de las acciones reproductivas y del ritmo circadiano en mamíferos. El receptor ML_{1b} al ser activado mediaría las acciones de la melatonina en la retina. No obstante, en la mayor parte de los mamíferos los receptores de alta afinidad se encuentran en el núcleo supraquiasmático, estructura que como hemos comentado actúa de reloj biológico. A este nivel estos receptores quizás regulan el ritmo circadiano de sueño-vigilia de la melatonina. Como hemos comentado, también se han identificado receptores en áreas como la capa flexiforme interna de la retina, en la *pars tuberalis* de la hipófisis (estructura involucrada en el control fotoperiódico de la liberación de prolactina), o en arterias caudales y cerebrales (involucrados en la regulación cardiovascular y de temperatura)^{31,32}.

Hoy existe un interés creciente sobre el uso exógeno de esta hormona en trastornos del ritmo circadiano tales como en el síndrome del *jet lag* (vuelos prolongados), cambios de horario de trabajo (trabajo por turnos de noche/día) y en trastornos del sueño en ancianos.

REFERENCIAS

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-4.
2. Pappenheimer JR, Koski G, Fencel V, Karnovsky ML, Krueger JM. Extraction of sleep-promoting factors from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J Neurophysiol* 1975;38:1299-311.
3. Benes FM. Carlsson and the discovery of dopamine. *Trends Pharmacol Scien* 2001;22 (Issue 1): 46-7.
4. Baskys A, Remington G. Brain mechanisms and psychotropic drugs. Baskys A, Remington G. (eds.); CRC Press, New York. 1996;55-71.
5. Monti J, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev* 2007;(11):113-33.
6. Alcaráz Romero VM. *Estructura y función del sistema nervioso*. Ed. Manual Moderno. México. 2001.
7. Esteban Sobreviela JM, Zamorano Bayarri E, Gonçalves Estella F. *Guía de buena práctica clínica en patología del sueño*. Organización Médica Colegial. Madrid. 2005.
8. Montes Flores J, Flores Flores J, Alonso Barrón E. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2005; 68 (3): 164-9.
9. Passani MB, Giannoni P, Bucherelli C, Baldi E, Blandina P. Histamine in the brain: Beyond sleep and memory. *Biochem Pharmacol* 2007;73(8):1113-22.
10. Garrido Pertierra A, Teijón Rivera. *Fundamentos de bioquímica metabólica*. 2ª Ed. Tebar. Madrid. 2006.
11. Niswender C, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 50: 295-322
12. Aguirre-Navarrete RI. Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. *Rev Ecuat Neurol* 2007;15:2-3.
13. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-7.
14. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM. Orexin and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
15. Shibata M, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Suzuki H. Distribution of orexin-containing fibers and contents of orexins in the rat olfactory bulb. *Neurosci Res* 2008;61(1):99-105.
16. Zhang S, Blache D, Vercoe PE, Adam CL, Blackberry MA, Findlay PA. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sleep. *Regul Pept* 2005; 124(1-3): 81-7.
17. Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol* 2008;29 (1):70- 87.
18. Terao A, Haruyama T, Kimura K. Roles of the hypocretin/orexins in the regulation of sleep and wakefulness. *Jpn J Vet Res* 2008;55(2-3):75-83.
19. Valencia M, Cassiani C, Cardona O, Villalobos J. El sistema orexinérgico/hipocretinérgico y su rol en los trastornos del sueño. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col)* 2010;26(2):285-97.
20. Enna SJ, Moler H. *The GABA receptors*. 3rd Edition. Humana Press Inc. 2007.
21. Harrison NL. Mechanisms of sleep induction by GABA(A) receptor agonist. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 5:6-12.
22. Schwierin B, Borbély AA, Tobler I. Effects of N6-cyclopen-tyl-adenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996;300:163-71.
23. Moriarty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Desinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neurosci* 2004; 123:451-7.
24. Murillo-Rodríguez E, Blanco-Centurión C, Gerashchenko R, Salín-Pascual RJ, Shiromani PJ. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neurosci* 2004;123:361-70.
25. Dávila M. Neurofisiología y fisiopatología del sueño. *Acta de Otorrinolaringol Cir Cab Cue* 2011;39(3)Supl:37-48.
26. Lüllman H, Mohr K, Hein L. *Farmacología*. 6ª Ed. Editorial Médica Panamericana. España. 2008.
27. Franco Pérez J, Ballesteros Zebadúa P, Custodio V, Paz C. Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. *Rev Inv Clín* 2012; 64, 2: 182-91.
28. Velayos JL, Moleres A, Irujo M, Yllanes B, Paternain B. Bases anatómicas del sueño. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30 (Supl.1): 7-17.
29. Montilla P, Túnez I. *Melatonin, Present and Future*. Nova Biomedical. 2007.
30. Paz Valiñas L. Estudio de las relaciones metabólicas y funcionales entre serotonina y melatonina en la glándula pineal de mamíferos. Aplicación de técnicas de microdiálisis in vivo. Tesis doctoral. Depto. Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Santiago de Compostela. 2009.
31. Dubocovich ML. *Melatonin receptors: role on sleep and circadian regulation*. *Sleep Medicine* 2007;8 Suppl.3:34-42.
32. Dominguez-Rodriguez A, Abreu Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski J, Reiter RJ. *Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease*. *J Pin Res* 2010;49,1:14-22.