



ARTICULO DE REVISION

Trastornos del dormir

Sleep disorders

Arturo Venebra Muñoz,¹ Juan Santiago García,² Fabio García García¹

¹Instituto de Ciencias de la Salud,² Instituto de Investigaciones Biológicas,
Universidad Veracruzana.

Venebra-Muñoz A., Santiago-García J., García-García F.
Trastornos del dormir. Rev Med UV 2006; 6(2): 18-28.

RESUMEN

El sueño es uno de los fenómenos biológicos presentes en todos los mamíferos, incluyendo el hombre. Una persona de 70 años de edad ha dormido al menos 20 años, es decir, una tercera parte de su vida. De ahí que el dormir sea una de las conductas mejor conservadas y más fascinantes de estudio. Actualmente, se han descrito más de 100 trastornos relacionados con el sueño y se estima que las dos terceras partes de la población en México –desde jóvenes hasta la edad adulta– tienen a lo largo de su vida cuando menos un trastorno del sueño, siendo el más común los episodios de insomnio. Los trastornos del sueño en su mayoría son obviados, en primera, por los pacientes que en general desconocen la existencia de ellos y que consideran conductas como roncar como situaciones “normales” del dormir. En segundo, porque la comunidad médica no cuenta, en la mayoría de las veces, con la información y formación debida sobre las patologías del sueño; lo cual se traduce en la carencia de centros o clínicas especializadas en trastornos del dormir. En la presente revisión se abordarán los principales trastornos del sueño, las causas que los producen, algunos casos del tratamiento y, finalmente, los mecanismos cerebrales involucrados en la aparición de éstos.

Palabras clave: cerebro, neurotransmisores, sueño, genética.

ABSTRACT

Sleep is a biological phenomena present in all mammals, including humans. A 70-year-old person has slept for at least 20 years, being this a third part of his life. Therefore sleep is one of the best preserved and most fascinating conducts to study. Currently, more than 100 sleeping disorders have been described and it is estimated that two thirds of the Mexican population- from youngsters to adults - have, throughout their life, at least one sleeping disorder, being the most common one insomnia episodes. Most of the sleep disorders are obviated, firstly by the patients who, in general, are not aware of their existence and consider conducts such as snoring as “normal” sleep situations. Secondly, because the medical community does not have, most of the time, with the appropriate information and training to treat sleep pathologies; which translates in a lack of centres or clinics specialized in sleep disorders. In the present review the main sleeping disorders, causes that produce them, some treatment plans and, finally, the brain mechanisms involved in their appearance will be addressed.

Key words: brain, neurotransmitters, sleep, genetics.

Recibido 6/10/2006 - Aceptado 8/01/2007

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de dormir no es un hecho casual, sino que tiene una razón biológica de existencia. Una persona de 70 años ha pasado una tercera parte de su vida durmiendo, es decir, 20 años. El consumir tanto tiempo de nuestras vidas en un fenómeno como éste debe tener una razón de vital importancia que la mayoría de las veces obviamos. Sin embargo, somos capaces de palpar su importancia cuando nos privamos de sueño porque el resultado es un malestar generalizado, caracterizado principalmente por esa sensación de cansancio y un umbral muy alto a la estimulación sensorial. De ahí que la necesidad de dormir sea parte innata de nuestras vidas. El no dormir nos lleva a tener un menor rendimiento en el trabajo, en la escuela y en general en todas nuestras actividades. Una de las funciones principales que se le atribuye al sueño es su capacidad restauradora tanto para el cerebro como para el cuerpo en general. Cuando una persona no duerme adecuadamente o fragmenta su ciclo de sueño, las consecuencias suelen ser terribles. Si esto sucede de manera frecuente y por periodos prolongados, se convierte en un trastorno del sueño.

Actualmente, se han descrito más de 100 trastornos de sueño y se estima que las dos terceras partes de la población en México –desde jóvenes hasta la edad adulta– tienen a lo largo de su vida cuando menos un trastorno del sueño, siendo el más común los episodios de insomnio. El insomnio, que muchas veces se transforma en un padecimiento agudo, termina por convertirse en un mal crónico que en la mayoría de los casos no se trata de manera adecuada. Uno de los problemas básicos es que la población afectada no está consciente de que hay trastornos –alteraciones patológicas– del dormir ni especialistas y laboratorios en los que se estudien las llamadas “patologías del sueño”.

Los trastornos del sueño pueden causar severos problemas de salud. Según las estadísticas, una de cada tres personas sufre algún trastorno del sueño, como insomnio o somnolencia; de ahí la importancia de atender el problema por todas las complicaciones fisiológicas, escolares, laborales y familiares que genera.

Con los avances de la genética y biología molecular, el estudio de los trastornos del sueño se ha realizado con más detalle, y se ha facilitado el entendimiento de la etiología

de algunos de ellos. En la presente revisión, se describirán algunos de los trastornos del sueño más comunes y las bases genéticas de su origen, así como los tratamientos que se siguen para algunos de ellos.

Fenomenología del sueño

El sueño es un fenómeno que alterna con otro al que llamamos vigilia, ambos forman el ciclo vigilia-sueño. El registro de la actividad cerebral (electroencefalograma EEG) es una forma de diferenciar un estado del otro. Adicionalmente se usan otros parámetros de registro como la actividad muscular (electromiograma EMG) y la actividad ocular (electrooculograma EOG) que ayudan a identificar cada fase con mayor certeza. El registro simultáneo de estos tres parámetros permite distinguir diferentes etapas, las cuales se describen a continuación:

Vigilia: la actividad del EEG se caracteriza por el dominio de ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, principalmente ritmo beta (13-30 Hz). El tono muscular es alto, hay presencia de movimientos oculares y el sujeto está reactivo a cualquier estímulo sensorial.

Sueño de ondas lentas (sol): el sueño lento se caracteriza por la presencia de ondas de baja frecuencia y alto voltaje, el llamado ritmo delta (0.25-4.0 Hz). El tono muscular decrece pero no desaparece, no hay movimientos oculares. Se subdivide en cuatro etapas (I, II, III, IV), las cuales se diferencian por el grado de intensidad y presencia del ritmo delta, siendo por lo tanto la etapa IV la más profunda. El 98% del registro del EEG durante esta etapa contiene la presencia de dicho ritmo. La reactividad a los estímulos sensoriales disminuye y se presentan irregularidades en la frecuencia respiratoria y cardíaca. El sujeto transita de manera azarosa entre una y otra fase a lo largo de la primera mitad de la noche.

Sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR): como su nombre lo indica, es la etapa de sueño donde existen movimientos oculares rápidos; la actividad del EEG es de bajo voltaje y alta frecuencia, simulando un estado de vigilia. Sin embargo, domina en ritmo theta (4-8 Hz) de origen hipocampal, con presencia también de ondas beta. El tono muscular desaparece y es la etapa en la cual suceden las ensoñaciones. Para que ocurra un periodo de SMOR debe existir siempre previamente un periodo de

SOL. Esta etapa de sueño se presenta durante la segunda mitad de la noche.

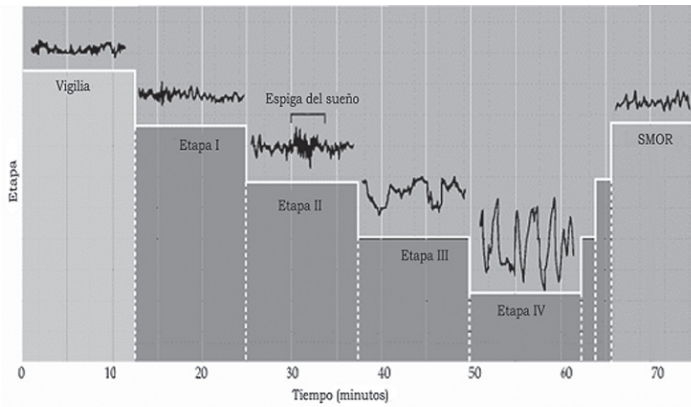


Figura 1. Representación esquemática de cada una de las etapas del ciclo vigilia-sueño de humano. Se representa la vigilia, el sueño de ondas lentas (SOL) con sus respectivas subdivisiones (etapa I, II, III Y IV) y el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR). Observe cómo el registro del electroencefalograma (EEG) cambia de acuerdo con la etapa del ciclo que le corresponda. Tomado de Purves *et al. Neurosciencie.* 2001.

Trastornos de sueño

Insomnio

El insomnio es el trastorno más común en la población humana, ya que una de cada cinco personas lo padece. Se caracteriza por una reducción en el tiempo total de sueño, su incidencia aumenta con la edad y es más común en mujeres que en hombres (figura 2).² Existen insomnios de tiempo corto, los cuales se presentan por algunas semanas e insomnios crónicos. Los de tiempo corto pueden desencadenarse por eventos estresantes; los individuos que los padecen tienen dificultad para dormir cuando existen problemas o preocupaciones, aunque también pueden presentarse al inicio de algún desorden de salud o durante alguna enfermedad dolorosa.² Por otra parte, el insomnio crónico se desencadena generalmente por alguna disfunción en el sistema nervioso central.

Los sujetos que padecen insomnio crónico, al contrario de los sujetos que duermen normalmente, se sienten enfermos y cansados mucho más por la mañana que por la noche. Son individuos que suelen tornarse tensos, fatigados y ansiosos, lo cual les causa problemas personales. Los sujetos insomnes muestran hiperactividad autonómica (incremento en la actividad

del sistema nervioso autónomo) que se traduce en un incremento de la frecuencia cardíaca, tensión muscular, incremento en la temperatura corporal y vasoconstricción periférica.^{2,3}

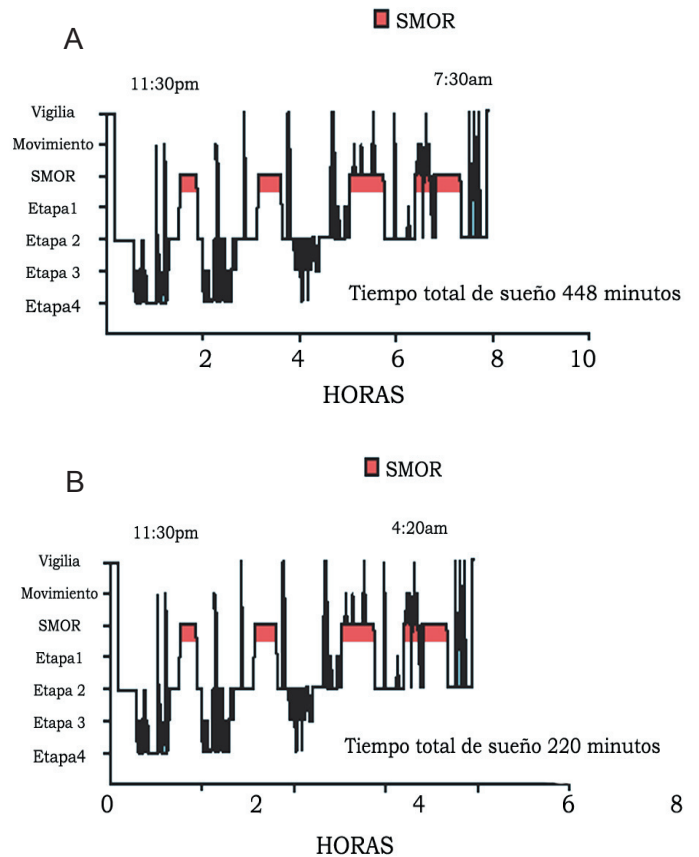


Figura 2. Representación gráfica del ciclo de sueño (hipnograma) humano. El panel A corresponde a un hipnograma de un sujeto normal. El panel B corresponde a un sujeto con insomnio. Nótese la diferencia en cuanto al tiempo de sueño total del sujeto insomne (tomada y modificada de Wilson y cols., 2003).

El insomnio además produce cambios en la personalidad, irritabilidad, molestia, ansiedad, temor a la noche y depresión, además de ocasionar retardo o inasistencia al trabajo al dormir por más tiempo en la mañana tratando de recuperar el sueño perdido.¹² Quien sufre de insomnio afecta también a los demás miembros de la familia que suelen despertarse a causa de sus constantes actividades mientras no puede conciliar el sueño, como ir al baño, ver televisión o ir a la cocina para prepararse algo de comer. Otras causas de insomnio son la administración prolongada o en altas dosis de medicamentos para dormir,

con lo cual disminuye el descanso que producen las etapas profundas de sueño; el consumo en cantidades abundantes de sustancias estimulantes como café, cigarro, chocolate o té también ocasiona insomnio, debido a su acumulación en el organismo durante el día.^{1,4}

Insomnio fatal de tipo familiar

El insomnio fatal de tipo familiar (IFF) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por insomnio severo, disautonomía y problemas motores que finalmente conducen a la muerte. Esta enfermedad es hereditaria y se transmite de acuerdo a un patrón mendeliano autosomal dominante. Los pacientes con IFF tienen una mutación en el codón 178, GAC por AAC del gen que codifica para la proteína Prion (PRP) localizada en el cromosoma 20. Sin embargo, la misma mutación se encuentra en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (FCJD) de tipo familiar que es una enfermedad neurodegenerativa que conduce a la demencia, cuyos pacientes no presentan trastornos del sueño, ni atrofia talámica.⁵ La comparación del patrón genético entre familias con IFF y FCJD permitió determinar que la diferencia se da en el aminoácido 129 de la PRP; en individuos con IFF se encuentra metionina, mientras que en individuos con FCJD se encuentra valina. Por lo tanto, la mutación en el codón 178 indica enfermedad, pero la metionina en la posición 129 esta asociada con IFF.^{5,6} La forma mutante de PRP es resistente a proteasas y se ha relacionado con un grupo de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, denominadas encefalopatías espongiiformes. Sin embargo, el mecanismo por el cual la proteína Prion mutante ejerce sus efectos tóxicos se desconoce.

Tratamiento

El tratamiento para el insomnio varía de acuerdo con la causa y tipo de paciente, pero en general se evitan los descansos diurnos y la permanencia en la cama durante las primeras horas de la mañana, ya que ambos afectan el sueño nocturno y agravan los síntomas. En el caso del insomnio aprendido, este trastorno desencadena inseguridad y un miedo a la llegada de la noche, por lo cual el problema es tratado mediante terapias psicopedagógicas especializadas, en donde se evita el uso de fármacos, ya que con éstos sólo se ocasiona que el paciente se sienta más enfermo, debido a

que es fácil hacerse de tolerancia y luego de su dependencia. Sin embargo, en la actualidad los medicamentos que más se utilizan para tratar el insomnio son las benzodiazepinas, así como algunos antidepresivos tricíclicos.^{1,2,3}

El insomnio como problema económico

Por años, la medicina consideró al insomnio como un trastorno menor, casi sin importancia, comparado con otras enfermedades. Se estimaban como quejas exageradas las molestias y sufrimientos que padecían los insomnes, debido a la falta de sueño. Hasta fines de la década de los ochenta no se le prestó a este padecimiento, denominado insomnio crónico, el interés médico que merecía. Por fortuna, nació la especialidad de la medicina del sueño que ha mostrado grandes avances en sus investigaciones y con sus hallazgos científicos ha demostrado, con precisión, que el insomnio es un severo problema de salud.

Este trastorno del sueño no sólo afecta la calidad de vida y el rendimiento laboral de sus víctimas; los conduce además a un alto riesgo de padecer accidentes de tránsito y laborales. Hoy se le otorga el primer lugar entre las alteraciones del sueño, y sus consecuencias sociales y económicas han sido investigadas a fondo. En 1995 se realizó un estudio sobre incidencia y costo económico del insomnio en la atención médica primaria de los Estados Unidos de América, y se estableció que los insomnes perdían 2.2 días laborales por trimestre. En el mismo periodo trimestral, su actividad diaria se mostraba limitada durante siete días a causa de no poder dormir bien. En los Estados Unidos de América, alrededor de 10% de la población padece de insomnio severo o crónico. El costo de esta alteración del sueño bordeaba entre los 30 a 35 billones de dólares anuales, no incluyendo esta cifra los posibles gastos relacionados con aumento de la mortalidad por accidentes catastróficos, fracasos académicos y pérdida de oportunidades de obtener un buen trabajo por problemas de sueño.^{7,8}

En México, como en todo el mundo, los costos relacionados con el insomnio son muy altos. Lamentablemente, en nuestro país no tenemos estudios científicos como los publicados en otros países, pero se estima que alrededor de un tercio de la población adulta del país padece diversos tipos de insomnios. Uno

de los pocos estudios publicados sobre la frecuencia de insomnio en nuestro país señala que 27.2% de la población de la ciudad de México presenta insomnio.⁹

El 3.4% de los encuestados reportó este trastorno como moderado y 5.8% como grave. Esto nos puede dar una idea de la gravedad del problema a nivel nacional. Estudios para otras entidades del país no han sido reportados; sin embargo, en algunas ciudades como Monterrey, los índices indican cifras similares.¹⁰ De acuerdo con el último reporte del anuario estadístico de accidentes en carreteras federales (2002), el estado de Veracruz ocupa el segundo lugar en accidentes de tránsito.

El movimiento de las piernas desaparece o se aminora considerablemente por la mañana y los sujetos pueden dormir de manera más fácil. La mayoría de los pacientes que padecen el RLS también presentan PMS, los cuales tienen una duración de 1.5 a 2.5, segundos, con una periodicidad de 20 o 30 segundos y con una frecuencia recurrente, generalmente se presentan durante el sueño de ondas lentas (SOL).

Estos movimientos consisten en dorsiflexión del pie, extensión de los dedos, además de flexión de las rodillas y cadera.^{2, 4, 12}

Sobre la causalidad de este síndrome, se destaca un mal funcionamiento del sistema nervioso central. Se han reportado anomalías en el sistema dopaminérgico, concretamente en estructuras como el estriado-sustancia negra. La participación de este sistema se ha postulado debido a los beneficios reportados por varios agentes dopaminérgicos usados en el tratamiento de este síndrome. Estudios con imágenes obtenidas en tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) muestran una reducción en el receptor dopaminérgico estriatal D₂, que sugiere una disfunción postsináptica dopaminérgica en pacientes con RLS.

También se ha reportado un decremento en el flujo sanguíneo cerebral, específicamente en el núcleo caudado, y un incremento en el giro anterior del cíngulo durante el aumento en los niveles de dolor reportados para pacientes con RLS.¹²

Algunos trastornos metabólicos se han ligado a la presencia de RLS, existen anomalías en el hierro cerebral, lo que se ve reflejado en una reducción de ferritina

(principal proteína que almacena hierro) y un incremento en las concentraciones de transferrina (proteína transportadora de hierro).

Las concentraciones de hierro en suero muestran una reducción hasta de 50% durante la noche y cuando se presenta el RLS es aún más evidente.¹² El hierro también es requerido para la síntesis de tirosina hidroxilasa (enzima necesaria para la síntesis de dopamina). De manera interesante, se ha reportado que el RLS se presenta en más de 25% de individuos con diagnóstico primaria de artritis reumatoide y se le ha implicado en una coexistencia con la enfermedad de Parkinson.¹²

Según el reporte, 2 a 3% de estos accidentes se deben a insomnio diurno y fatiga.¹¹ Ambos son considerados dos de los trastornos más comunes en la población mexicana.¹¹

Los problemas de insomnio se combaten muchas veces sólo con educación e información masiva. El insomnio no es una enfermedad, salvo algunas excepciones, sino el síntoma de que existe un trastorno en la etapa del sueño. Se puede presentar como dificultades para quedarse dormido (insomnio de conciliación) y/o problemas para mantener un sueño regular (frecuentes despertares en la noche). Hay insomnio transitorio debido a tensión y estrés e insomnio de corto plazo por estrés laboral, peleas matrimoniales y otros problemas que el individuo, al superarlos, retorna al sueño normal. El insomnio crónico es el más grave. Es una alteración severa que puede degradar la vida de una persona. Algunas veces, ciertos medicamentos de uso común como pastillas para adelgazar, fármacos para el asma y los antigripales provocan insomnio u otras dificultades para dormir.

Por lo tanto, el efecto que el insomnio tiene en varios aspectos de la vida de un individuo representa un costo elevado para la sociedad en general, de ahí la necesidad de buscar la solución para su prevención o tratamiento.

Síndrome de las piernas inquietas

Karl A. Ekbom, en 1945, fue el primero en acuñar el término "síndrome de las piernas inquietas" (RLS, por sus siglas en inglés).¹² Posteriormente Lugaresi, en 1967, graba a pacientes que se quejaban de este síndrome, y detecta movimientos periódicos durante el sueño (PMS, por sus siglas en inglés).⁴ Estos movimientos según Weitzman

son diferentes a los mioclónicos, ya que no ocurren en un músculo aislado y no son breves como las contracciones mioclónicas verdaderas.

Los PMS regularmente se asocian al padecimiento del RLS, el cual consiste en un sentimiento de urgencia irresistible de mover los miembros inferiores y se presenta generalmente cuando los sujetos están en la cama justo antes de empezar a dormir. Los pacientes se sienten incómodos a menos que muevan las piernas y los pies, a tal grado de incluso pararse y caminar. Los movimientos interrumpen el inicio del sueño, pero pueden también ocurrir una vez que éste ya se ha iniciado.⁴

Tratamiento

Las estrategias que se siguen para tratar el RLS son diversas, desde terapias de higiene del sueño hasta la utilización de drogas anticonvulsivas como la carbamazepina y gabapentina. En algunos casos se incluye el tratamiento con derivados de los opioides y benzodiazepinas. Para el caso de pacientes con deficiencias de hierro, el tratamiento consiste en la administración de suplementos alimenticios ricos en hierro. Sin embargo, el tratamiento más utilizado es la terapia dopaminérgica que consiste en la administración de un precursor de la dopamina, la L-dopa, la cual tiene como finalidad el reducir los PMS.^{4, 12, 13}

Genética del síndrome de las piernas inquietas

El RLS es un trastorno del sueño relativamente común que afecta a 5% de la población general, pero la frecuencia de incidencia de la forma familiar o hereditaria de la enfermedad (FRLS, por sus siglas en inglés) puede variar dependiendo de las poblaciones y del origen geográfico. Más de un tercio de los casos de FRLS son de transmisión autosomal dominante y la enfermedad se manifiesta a edades más tempranas.^{13, 14} A pesar de esto, no se ha identificado con precisión el gen o genes responsables de esta enfermedad. Sólo se han asociado algunos genes susceptibles con el padecimiento en los cromosomas 12q, 14q y 9p pero ninguno de manera concluyente.^{13, 14} Lo que sugiere una naturaleza poligénica y posiblemente factores ambientales como responsables del RLS.

Asimismo, ya se mencionó la participación del sistema dopaminérgico en el RLS. Sin embargo, al

analizar diversos genes que codifican para receptores y enzimas que participan en la transmisión dopaminérgica, no se encontraron diferencias entre controles y pacientes con RLS.¹⁴ Por lo que la información debe ser tomada con cierta reserva.

Narcolepsia

Es un trastorno neurológico crónico con causas genéticas no muy frecuente en la población humana.¹⁵ El 60% de las personas que sufren de narcolepsia también sufren de cataplejía (pérdida repentina del tono muscular, que puede ser desde muy ligera hasta un colapso total).⁴ Los narcolépticos tienen una incontrolable somnolencia durante el día, pueden pasar súbitamente de un estado de vigilia a uno de SMOR y estos ataques pueden ocurrir en lugares y momentos inadecuados, por ejemplo cuando se maneja un vehículo motorizado o platicando. Durante la noche suelen tener sueño fragmentado; sin embargo, durante el día pueden presentarse varios ataques de sueño acompañados por alucinaciones y parálisis del sueño (una debilidad o incapacidad para moverse o hablar, aproximadamente durante un minuto).¹⁵

Las investigaciones en modelos animales han arrojado conclusiones muy puntuales sobre este síndrome. En 1998, dos grupos de investigación independientes identificaron una clase de neuropéptidos producidos por neuronas localizadas en la parte tuberal del hipotálamo. De Lecea y colaboradores, en 1998, los llamaron hipocretinas,¹⁶ mientras que Sakurai y colaboradores, en el mismo año, los denominaron orexinas.¹⁷ Sin embargo, se trata de los mismos neuropéptidos, por lo que los nombres se suelen manejar como sinónimos. Existen dos tipos de hipocretinas (HCTR-1 y HCTR-2) con sus respectivos receptores celulares (HCRTR1 y HCRTR2). El HCRTR1 tiene una mayor afinidad por la HCRT-1 que por la HCRT-2 y el receptor HCRTR2 tiene igual afinidad para ambos péptidos.^{15, 18, 19} Las vías anatómicas de las neuronas productoras de hipocretinas en el hipotálamo conectan esta estructura con otros núcleos del encéfalo, entre los cuales se encuentran: locus coeruleus, ganglios basales, regiones talámicas, formación reticular, núcleo del tracto solitario, regiones corticales, núcleos amigdalinos, bulbo olfatorio, núcleo supraquiasmático y médula espinal.^{15, 18, 19}

Las vías de conexión del hipotálamo a otras estructuras cerebrales mediadas por hipocretinas proporcionan una modulación de otros sistemas de neurotransmisión, por ejemplo, los sistemas que funcionan mediante serotonina, dopamina, histamina, acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA) y glutamato. Una administración intravenosa de HCRT-1 en ratas produce una liberación diferencial de GABA y glutamato en la amígdala comparada con el cerebelo, sugiriendo que la modulación de estos neurotransmisores depende de la inervación por HCRT-1.^{15, 18, 19, 20}

La existencia de algunos modelos animales ha ayudado a entender con más claridad el papel que las hipocretinas tienen con la narcolepsia. Por ejemplo, ratones a los cuales les faltan los receptores para hipocretinas (ratones *knockout*) muestran alteraciones similares a los de la narcolepsia y cataplejía humana, incluyendo el paso repentino de estado de vigilia a SMOR (figura 3).

Nishino y colaboradores 2000 reportan que los niveles de hipocretina-1 son más bajos en el líquido cefalorraquídeo de personas que padecen narcolepsia y cataplejía.²¹ Reportes posteriores muestran una baja en los niveles de hipocretina-1 e hipocretina-2 en cerebros de personas narcolépticas examinados *post-mortem*, los cuales también tienen una disminución en el número de receptores de estos péptidos y en el número de neuronas hipocretinérgicas.¹⁸ La ausencia de las neuronas hipocretinérgicas se puede explicar por mecanismos como la neurodegeneración, fallas en el desarrollo del cerebro durante sus primeras etapas y reducción en la síntesis o liberación de hipocretinas por alguna mutación en la secuencia de ADN que codifica para éstas.¹⁸

Tratamiento

El tratamiento para la narcolepsia no es único y depende de cada individuo. Las anfetaminas son las que más se han usado para tratar este trastorno, pero se han encontrado varios efectos secundarios como: irritabilidad, cefalea, palpitaciones, temblores musculares y sudoración excesiva. El metilfenidato es la sustancia que ha venido sustituyendo a las anfetaminas; entre las ventajas que tiene es que se observa menos repercusión sobre la presión arterial, menos disminución del apetito y menos desarrollo de tolerancia.

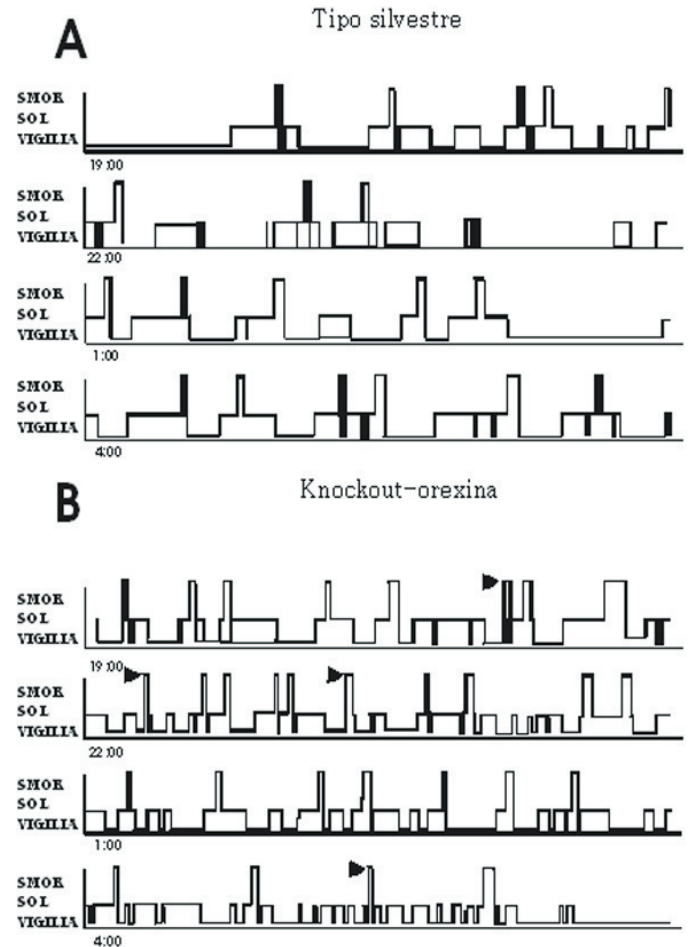


Figura 3. Hipnograma del ciclo vigilia-sueño en un ratón normal A, comparado con un ratón genéticamente modificado (*knockout*) deficiente a la síntesis de hipocretinas B. Nótese el paso repentino (puntas de flecha) del ratón *knockout* de un estado de vigilia a un estado de SMOR (narcolepsia) (tomada y modificada de Chemelli y cols., 1999).

Los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la desimipramina y la clorimipramina han mostrado ser efectivos en el manejo de la cataplejía.²⁰ Además del tratamiento farmacológico, los individuos deben de tener horarios de sueño y de permanecer despiertos muy estrictos.

Se propone llevar diarios de sueño con el fin de detectar los horarios con mayor predisposición para la presencia de los sueños y de esta forma hacer un programa; por ejemplo, si se toman siestas, entonces tomarlas cerca del horario donde se puede presentar un ataque de acuerdo con el diario, además de hablar con la gente más cercana en el trabajo, la escuela, etcétera, para que entiendan el problema.

Genética de la narcolepsia

En humanos, 95% de los casos de narcolepsia son de tipo esporádico y sólo una fracción muy pequeña es de tipo hereditario. Se ha encontrado una correlación muy alta (90%) entre la incidencia de narcolepsia esporádica y ciertos haplotipos de la clase II del antígeno de leucocitos en humanos (HLA)-DR y DQ. Sin embargo, la mayoría de la gente con estos haplotipos no es narcoléptica.²² Por lo tanto, estos alelos no son necesarios ni suficientes para el desarrollo de la enfermedad. Debido a que muchos padecimientos autoinmunes están asociados a los antígenos de leucocitos y a la manifestación a edad tardía de la enfermedad, se ha considerado que la narcolepsia puede ser el resultado de un padecimiento autoinmune.²³ Sin embargo, esto no ha sido demostrado.

Los casos de narcolepsia de tipo familiar en humanos, en los cuales varios sujetos son afectados durante varias generaciones, son muy raros, lo que ha dificultado mapear los genes responsables. Sin embargo, existe un modelo natural de narcolepsia en perros de la raza doberman y labrador, en los cuales la transmisión de la enfermedad es hereditaria de tipo autosomal y recesiva. Estudios realizados con estos perros permitieron determinar que mutaciones en el gen que codifica para el receptor 2 de hipocretina/orexina (**HCRTR2**) son responsables de la enfermedad. La mutación en los perros doberman se debe a una inserción de una secuencia pequeña de ADN en el tercer intron del gen **HCRTR2**, la cual causa una edición aberrante del ARN mensajero.²⁴ Esto provoca que se omita el exon 4 en el mensajero final, lo que resulta en una proteína truncada. Al transfectar el gen mutante en células en cultivo, se observó que la proteína truncada resultante no se inserta correctamente en la membrana y por lo tanto no puede unir a sus ligandos.²⁴

En el caso de la colonia de perros narcolépticos de la raza labrador se encontró que la mutación del gen **HCRTR2** consiste en la omisión del exon 6, lo que da como resultado una proteína truncada no funcional. Un tercer caso se reportó en perros narcolépticos de la raza salchicha, donde se encontró una mutación puntual en **HCRTR2**, que da como resultado receptores no funcionales. Estos receptores alcanzan la membrana plasmática, pero no pueden unir hipocretinas.²⁴ Por otro lado, se ha observado

que ratones en los que se ha inactivado el gen que codifica para el precursor de las hipocretinas, así como en ratones transgénicos que expresan niveles sumamente bajos de hipocretinas, presentan un fenotipo similar a los de narcolepsia en humanos.^{25, 26}

Sin embargo, la genética de la narcolepsia en humanos difiere significativamente de estos modelos animales. En la actualidad sólo se ha encontrado una persona narcoléptica con una mutación en el péptido precursor de hipocretinas. La mutación consiste en una sustitución de G>T, que resulta en un cambio de aminoácido Arg por Leu en el péptido señal del precursor de hipocretinas. Al expresar la proteína mutante en células en cultivo, se encontró que su procesamiento proteolítico es muy pobre y se acumula en el retículo endoplásmico liso.²⁷ Es decir, las neuronas productoras de este péptido mutante no secretan hipocretinas.

Esto explica el fenotipo severo de este paciente que mostró síntomas de narcolepsia en sus primeros meses de vida, a diferencia de la mayoría de casos de narcolepsia que se presentan en la segunda o tercera década de vida. A pesar de que la gran mayoría de los casos de narcolepsia en humanos no son de tipo familiar y no se han asociado a mutaciones en el sistema de hipocretinas, se encontró una reducción específica considerable (85-95%) en el número de neuronas de hipocretinas en cerebros de pacientes narcolépticos.

Pero no se observó una reducción en el número de neuronas que expresan la hormona melatonina, que están entremezcladas con las neuronas de hipocretinas en el cerebro. Estudios de radio-inmuno ensayo en muestras de cerebro confirman estas observaciones; las hipocretinas 1 y 2 están prácticamente ausentes en la corteza cerebral y principalmente en el puente, dos regiones que reciben proyecciones de neuronas de hipocretina.^{27, 28} También se demostró la ausencia de ARNm para hipocretinas en el hipotálamo de todos los pacientes narcolépticos que se analizaron.²⁷

Estos resultados indican ausencia de transcripción en las células intactas o destrucción previa de neuronas de hipocretina. Por otro lado, no se detectaron hipocretinas en el fluido cerebro-espinal de pacientes con narcolepsia, lo cual indica que no hay secreción de estos péptidos.²⁸

Sonambulismo

Es uno de los trastornos del sueño más fascinantes e interesantes. Cuando se presenta este fenómeno, los sujetos que lo padecen pueden levantarse del lugar donde duermen, hasta caminar, abrir puertas, ventanas, mover muebles o quitarse la ropa; sin embargo, algunos llegan a causarse algún daño físico, todo esto sin que se recuerde lo que pasó. Existe un reporte en donde una mujer se aventó por la ventana; cuando la policía la encontró con las piernas rotas, les dijo que estaba teniendo un sueño vívido, en donde ella estaba escapando y pasó por la ventana hacia el otro lado.

El sonambulismo se presenta principalmente en niños y adolescentes: 15% de los niños tienen uno o más episodios; sin embargo, de 1 a 6% de los niños tienen episodios recurrentes. Cuando ocurre en la etapa adulta está asociado con psicopatologías, reacciones a drogas o consumo de alcohol. Aún no se conoce totalmente la causa del sonambulismo en los niños pero puede estar relacionada con fatiga, pérdida previa de sueño o ansiedad.

Debido a las características de este trastorno, se esperaría que sucediera durante el SMOR, donde aparece una actividad encefalográfica rápida (aparición de ondas rápidas y de baja frecuencia) y una alta activación de la corteza cerebral, además de ser el periodo donde se presentan los sueños vívidos.

Sin embargo, lo sorprendente es que los registros encefalográficos realizados en pacientes con este trastorno muestran que el sonambulismo aparece durante el SOL particularmente en las etapas 3 y 4 del ciclo. Esta etapa del sueño se caracteriza porque la corteza es progresivamente desactivada y aparecen ondas lentas en el EEG, además de la disminución del tono muscular, una baja en el flujo sanguíneo cerebral, así como del ritmo cardiaco y del metabolismo de la glucosa.

Durante el sonambulismo aparece una frecuencia regular en el EEG parecida al ritmo alfa (8-12 Hz) que ocurre en el estado de vigilia quieta; este ritmo desaparece cuando se abren los ojos en un sujeto normal, pero en el caso de los sonámbulos esto no ocurre. Los pacientes con sonambulismo pueden caminar alrededor del mobiliario o de las personas pero se muestran indiferentes. Por esta razón se ha sugerido que el sonambulismo es un estado en donde la "conciencia" del ambiente se reduce, pero en el cual los

actos que el sonámbulo desarrolla y su complejidad quizá requieren de la interacción con el ambiente.

Se han realizado registros EEG cuando se expone a una persona a un sonido o a un estímulo luminoso, cuando se encuentra despierta, durante el SMOR y el SOL, de lo cual resulta que existe una mayor estimulación sensorial sonora o lumínica cuando se está en la fase de SOL. La información que viene de vías sensoriales específicas produce menos de una respuesta en el EEG durante el SMOR que cuando se está despierto o en SOL.

Parece ser que el cerebro restringe la entrada de información sensorial durante el SMOR y cuando se está despierto para evitar un caos por la elevada cantidad de información a procesar, pero esta censura en la información es mucho menos estricta en el SOL, las vías sensoriales aceptan una mayor cantidad de información durante el sueño profundo. Viendo esto, resulta impresionante cómo el sueño no es interrumpido por toda la información debida por ejemplo a la presión de las cobijas, ruidos en el exterior, etcétera.

Tratamiento

Los tratamientos farmacológicos del sonambulismo anteriormente consistían en la administración de benzodiacepinas como: diazepam, clonazepam, trazolam y flurazepam, además de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.^{29,30}

En los casos en los que estaba también involucrado otro trastorno del sueño, como el terror nocturno, también se administraban antidepresivos tricíclicos, como la imipramina; sin embargo, el tratamiento farmacológico para el sonambulismo aún no es muy claro.^{29,30}

Por esta razón, se debe de tener una historia clínica completa del paciente, ya que muchas veces el sonambulismo está asociado a otros trastornos del sueño, como apnea, terrores nocturnos y desórdenes psiquiátricos. Debido a ello, en ocasiones el tratamiento consiste en una terapia conjunta: una para el sonambulismo y otra para el trastorno de sueño correspondiente.

En general, los tratamientos incluyen: evaluaciones psiquiátricas, tratamientos para depresión (en caso de ser detectada), tratamientos para ansiedad, psicoterapia, manejo del estrés y farmacoterapia en caso de ser requerida.^{29,30}

Genética del sonambulismo

Se estima que más de 80% de los casos de sonambulismo es de tipo familiar o hereditario, pero sin una forma clara de transmisión. Estudios con gemelos han demostrado mayor concordancia de sonambulismo en gemelos homocigotos que en gemelos dicigotos. Se encontró una asociación entre el sonambulismo de tipo familiar y el haplotipo **DQB1*0501** del antígeno humano de leucocitos (HLA), lo que constituye el primer factor de susceptibilidad genética para este trastorno del sueño. En otros casos de sonambulismo familiar, se encontró una mayor transmisión de la enfermedad en portadores de haplotipos **DBQ*04** y ***05**. La secuencia de estos haplotipos demostró la presencia de la serina 74 (Ser74) en el segundo exon de todos los alelos **DBQ*04** y ***05** de pacientes con sonambulismo de tipo familiar.³¹ Esto sugiere que la enfermedad podría tener un componente autoinmune.

En conclusión, los trastornos del sueño son un serio problema de salud que debe tomarse con la debida atención tanto por la población como por el personal médico. Conforme se avance en la investigación de los mecanismos básicos de la biología del sueño, se podrá entender con mayor claridad el origen de los trastornos del sueño, esperando que en un futuro se puedan desarrollar tratamientos que permitan mejorar la calidad de vida de las personas que los padecen.

Agradecimientos

Se agradece al biólogo Andrés Domínguez por el apoyo logístico. Este trabajo fue realizado con el apoyo de la beca doctoral otorgada por el CONACYT (AVM 212045).

BIBLIOGRAFÍA

- Purves D. *Neuroscience*. 2a ed. Sunderland (MA). Sinauer associates inc, 2001.
- Vgontzas A.N, Kales A. Sleep and its disorders. *Ann Rev Med* 1999; 50: 387-400.
- Wilson S, Nutt D. Insomnia: recommended practice management. *Drug Rev* 2003, 14: 45-56.
- Weitzman E. Sleep and its disorders. *Ann Rev Neurosc* 1981; 4: 381-417.
- Montagna P. Fatal familial insomnia: model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 339-353.
- Gambeti P. y col. Fatal familial insomnia and familial Crutzfeldt-Jacob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5: 43-51.
- Roth T, Roehrs TA. Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clin Ther* 1996;18: 562-76.
- National Sleep Foundation. *Annual report, USA*. 2004.
- Alvarado R. Frecuencia del insomnio en México. *Arch Neuroc Mex* 1997; 2(2): 114-121.
- Téllez L.A, Guerrero S.M, Gutiérrez T.F. Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Sal Ment* 1995; 18 (1): 14-22.
- Anuario estadístico de accidentes en carreteras federales 2002*. Secretaría de Comunicaciones y Transportes. Instituto Mexicano del Transporte. Documento técnico No. Safandilla Querétaro, 2003.
- Chauduri K, Appiah-Kubi L, Trenkwalder C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 143-146.
- Montplaisir J y col. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. En Kryger M, Roth T, Dement W, editor. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 742-752.
- Winkelman J.W. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006; 3: 8-14.
- Zeman A y col. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *Clinic Rev* 2004; 329: 724-727.
- De Lecea L y col. The hypocretins: hypothalamic-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 322-327.
- Sakurai T y col. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
- Ebrahim I.O y col. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med* 2002; 95: 227-230.
- Peralta-Adrados M.R. Neurobiología de la

- narcolepsia. *Neurol* 2002; 17: 307-309.
20. Guilleminault Ch, Anagnos A. Narcolepsy. En Kryger M, Roth T, Dement W, editor. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 676-686.
 21. Nishino S, Okura M, Mignot E. Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 57-99.
 22. Kodotani H, Faraco J, Mignot E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. *Genome Res* 2006; 8: 427-434.
 23. De Lecea L, Sutcliffe G. Hypocretins and sleep. *FEBS J* 2005; 272:5675-5688.
 24. Lin L y col. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
 25. Chemelli R y col. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.
 26. Hara J. y col. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia and obesity. *Neuron* 2001; 30: 345-354.
 27. Peyron C y col. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991-997.
 28. Thannickal T.C y col. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-474.
 29. Guilleminault Ch y col. Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain* 2005; 128: 1062-1069.
 30. Remulla A, Guilleminault Ch. Sonambulism (sleep walking). *Expert opinion pharmacother* 2004; 5: 2069-2074.
 31. Dauvilliers Y, Maret S, Tafti M. Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 91-100.