



## LA FUNCIÓN BIOLÓGICA DEL SUEÑO

### ***Influencia de la respuesta de estrés sobre el patrón de sueño***

*Influence of stress response on sleep pattern*

Javier Velázquez Moctezuma, José Angel Rojas Zamorano, Enrique Esqueda León

Área de Neurociencias. Departamento de Biología de la Reproducción

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Velázquez-Moctezuma J, Rojas-Zamorano JA, Esqueda-León E.

Influencia de la respuesta de estrés sobre el patrón de sueño.

Rev Med UV 2008; Sup 2 8(1): 19-23.

#### INTRODUCCIÓN

Desde que Hans Selye publicó en 1936 su trascendental estudio sobre el síndrome producido por factores nocivos<sup>1</sup>, el fenómeno ha sido objeto de análisis e investigación desde las más diversas perspectivas. Este fenómeno, que desde entonces se conoce como la respuesta del organismo ante factores estresantes y que coloquialmente se maneja como estrés, ha llamado la atención porque es un proceso que acompaña la vida cotidiana de los sujetos sin que se pueda evitar y sus consecuencias en la salud, dependerán de la habilidad de los sujetos para enfrentar estos retos cotidianos. Dicho de otra manera, todos los organismos vivos están expuestos a situaciones que les imponen una demanda extraordinaria a su funcionamiento. Esta demanda extraordinaria produce una respuesta generalizada del organismo. Cuando esta respuesta es adecuada, el organismo sobrevive y se fortalece. Cuando la respuesta no es manejada adecuadamente, el organismo enferma y empieza a declinar (Para revisión ver: <sup>2</sup>).

Durante muchos años, la respuesta de estrés se consideró como un fenómeno necesariamente dañino y perjudicial. Asimismo, existió la concepción, ampliamente aceptada, de que esta respuesta era inespecífica y generalizada, de manera que, sin importar las peculiaridades de la situación, el organismo respondería siempre de la misma manera. Recientemente ambos conceptos han perdido vigencia. En los últimos lustros se ha venido acumulando evidencia experimental acerca de que las características de la respuesta al estrés dependerán de las características de la situación estresante. Es decir, las diferentes situaciones que pueden imponer demandas extraordinarias al organismo, producirán una respuesta acorde y adecuada para enfrentar esa demanda específica. Cuando una demanda diferente se presente, entonces la respuesta del organismo será diferente. Asimismo, el impacto de estas diferentes respuestas sobre el organismo, no es necesariamente nocivo, sino que, frecuentemente, es un elemento estimulante para varios subsistemas orgánicos.

Por otro lado, el fenómeno cíclico del sueño y la vigilia es un evento que implica la participación del organismo como un todo y es un proceso vital para el desarrollo adecuado de las funciones corporales. Por tanto, el sueño y la vigilia es un proceso que presenta relaciones recíprocas intensas con los fenómenos que afectan al organismo. Se ha venido evidenciando que las características del patrón de sueño en una noche particular, dependerán de las actividades y sucesos que el sujeto haya experimentado durante la vigilia previa.

### LA RESPUESTA AL ESTRÉS

En sus primeros estudios, Selye y sus colaboradores definieron a grandes rasgos las características fundamentales de la respuesta ante un estresor, que incluía involución del timo, úlceras gástricas e hipertrofia suprarrenal. Asimismo, se empezó a definir el desarrollo temporal del fenómeno que presentaba una respuesta inmediata, que se denominó reacción de alarma, seguido por un período relativamente más amplio, que se llamó etapa de resistencia y una etapa final que se llamó etapa de resolución.

La primera etapa, la reacción de alarma, incluye toda la fenomenología que se desata inmediatamente ante la presencia del estímulo estresante y que, en términos generales, prepara al organismo para que pueda reaccionar adecuadamente ante una amenaza flagrante de su integridad. El sujeto podrá entonces tomar la decisión de enfrentar la amenaza o huir (flight or fight). En esta etapa, que va desde los primeros segundos hasta las primeras horas desde la presencia del estresor, se produce la activación de diferentes sistemas neuroendocrinos, destacando el sistema catecolaminérgico, el sistema opioidérgico y el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

La segunda etapa se concibe como un período en que el organismo inicia la activación de todos aquellos sistemas que tenderán a disminuir el impacto inicial del estresor. Este proceso también conocido como de adaptación, tendrá, entre otras consecuencias, que la presentación repetida del estresor ya no genere la respuesta en sus niveles iniciales, llegando aún a la total desaparición de la respuesta.

Finalmente, en caso de que los mecanismos de adaptación hayan tenido éxito, el organismo se recuperará en plenitud, mientras que si por el contrario, los mecanismos

de adaptación fracasan, entonces el organismo entra en un proceso de deterioro que lo llevará a diferentes formas de enfermedad que pueden llegar aún hasta la muerte.

En la naturaleza, este fenómeno aparece directamente ligado a la supervivencia en la mayoría de los casos. En los seres humanos, la relación entre estresor y respuesta presenta matices más sutiles, en donde la agresión física se presenta en menor proporción que la agresión psicológica que el individuo experimenta en su vida cotidiana (para revisión ver: <sup>3</sup>).

### ESTRÉS Y SUEÑO

En nuestras sociedades urbanas de la actualidad, el fenómeno del estrés presenta una amplia gama de connotaciones. El concepto original que implicaba una demanda física o un daño físico ha ido cambiando para incluir ahora de manera primordial, una tensión de origen psicológico. En los primeros estudios de Selye se apuntaba como un elemento central para provocar la respuesta de estrés, que hubiera un daño tisular. El organismo debía sufrir una herida para que la respuesta se desatara. Pocos años más adelante, Thompson demostró la existencia de lo que llamó estrés psicogénico, es decir, la posibilidad de evocar la respuesta de estrés sin que hubiera daño físico <sup>4</sup>.

El experimento de Thompson implicaba un periodo de entrenamiento en el que las ratas aprendían que, después de señales luminosas o sonoras, recibirían una descarga eléctrica en las patas pero, también aprendían que podían huir hacia un compartimiento anexo y evitar el choque eléctrico. Una vez establecido este procedimiento entonces el paradigma cambiaba. Las señales de alarma se encendían pero ahora la ruta de escape se cerraba y el animal no podía huir. Sin embargo, el choque eléctrico no se aplicaba. En estas circunstancias, los animales presentan todos los componentes de la respuesta de estrés sin que tenga que mediar daño físico.

El componente psicológico en la generación de la respuesta de estrés, es en la actualidad, el origen primordial que afecta a los millones de seres humanos que experimentan este fenómeno. Aquí, debemos señalar que la tendencia reciente indica que experimentar estrés en la vida cotidiana no es sinónimo de enfermedad o desajuste, en virtud de que, aún circunstancias sumamente gratificantes

o reconfortantes, pueden generar esta respuesta.

Tomando en cuenta que la respuesta de estrés implica un esfuerzo adaptativo del organismo ante situaciones de demanda fuera de lo ordinario, entonces una gran cantidad de conductas estarán influidas por su presencia. El sueño no es la excepción. Tanto en seres humanos como en animales, se ha demostrado repetidamente que situaciones diversas a las que genéricamente se les califica como estresantes, generan modificaciones notables en el patrón de sueño. Sin embargo, dado que las demandas que diferentes condiciones, llamadas estresantes, imponen al organismo son variadas, entonces su efecto sobre el patrón de sueño es también variable. Así, se han demostrado condiciones estresantes que tienen un efecto promotor del sueño como el frío, el calor, los choques eléctricos, entre otros, mientras que existen también las situaciones que trastornan el sueño como el estrés crónico, leve e impredecible, entre otras.

A pesar de esta variabilidad, algunos paradigmas han resultado ser una herramienta de gran utilidad para el estudio de los mecanismos generadores de los diferentes componentes del sueño. Este es el caso de la inmovilización en las ratas, procedimiento que genera de manera muy consistente una elevación marcada del porcentaje de sueño MOR en las horas que siguen al procedimiento.

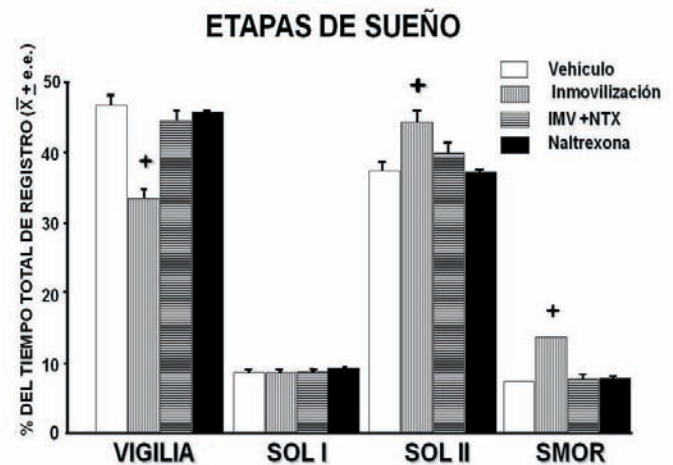
### INMOVILIZACIÓN Y SUEÑO MOR

En 1991, el grupo de sueño de Lyon liderado por Michel Jouvet, publicó que, la inmovilización en ratas al colocarlas dentro de un cilindro por unas horas, provocaba una elevación de la cantidad de sueño MOR <sup>5</sup>. Este reporte fue el inicio de una gran cantidad de trabajos que siguieron profundizando en la definición de este fenómeno y que hoy nos permiten tener un cuadro claro de cuáles son sus principales determinantes.

Así, se ha podido definir que este es un efecto que se genera en su máxima expresión con una o dos horas de inmovilización. Incrementar el tiempo de inmovilización no da por resultado un mayor incremento de sueño MOR. La mayoría de los autores que han trabajado el tema han reportado un incremento de sueño MOR que no involucra al sueño de ondas lentas. Asimismo, se ha observado una marcada influencia del ciclo de luz-oscuridad, dándose un mayor incremento durante la fase oscura del ciclo.

La privación selectiva de sueño MOR utilizando la técnica de la isla produce un incremento notable de sueño MOR, sin embargo, cuando se comparan tiempos similares de privación de sueño MOR y de inmovilización, esta última produce un incremento mucho mayor de sueño MOR. Finalmente, como muchos otros estresores, su aplicación repetida produce una disminución de la respuesta.

Otra serie de experimentos utilizando el mismo paradigma ha mostrado evidencias de la participación de diferentes mediadores que determinan esta respuesta. Utilizando una neurotoxina selectiva para la destrucción de neuronas noradrenérgicas, la DSP-4, se mostró que el efecto desaparecía cuando se aplicaba en animales que recibieron una inyección intracerebral de esta droga. Cabe señalar que la sola administración de la droga y sin que se aplicara la inmovilización, no modificaba el porcentaje de sueño MOR <sup>6</sup>. Adicionalmente, estudios utilizando la cuantificación voltamétrica de la liberación de serotonina, han revelado evidencias sugerentes de una participación importante de este neurotransmisor en la generación del efecto <sup>7</sup>.

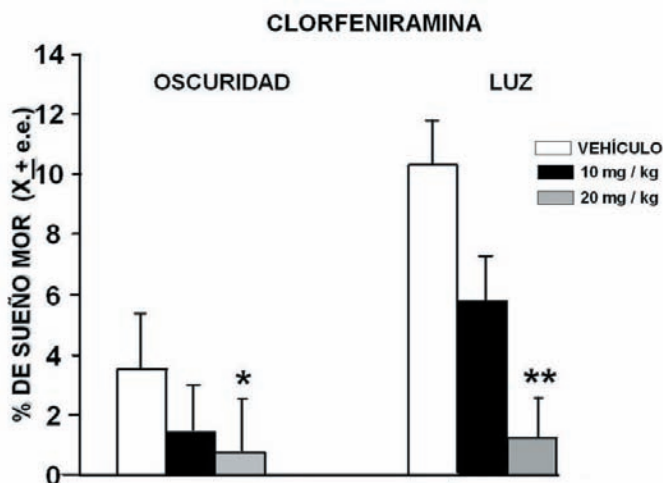


**Figura 1.** Efecto de la administración de Naltrexona en animales previamente estresados por inmovilización. Nótese que la inmovilización disminuye la vigilia y aumenta el sueño de ondas lentas II y el sueño MOR. La administración de naltrexona suprime el efecto. La sola administración de naltrexona no modificó la distribución de las etapas. + =  $p < 0.05$  comparado con el vehículo.

Por otro lado, dado que una de las características de la respuesta de estrés es la activación de diferentes sistemas endocrinos como el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y el sistema opioide <sup>8</sup>, en nuestro laboratorio hemos

analizado la participación de este último en el incremento del sueño MOR después de la inmovilización. Para ello se realizó la administración de naltrexona un agente que selectivamente bloquea los receptores opioidérgicos. Cuando esta droga se administró sistémicamente, los porcentajes de sueño MOR no diferían de los observados en el grupo control. Sin embargo, al ser administrada en animales previamente estresados por inmovilización, el habitual incremento de sueño MOR no se presentó <sup>9</sup>.

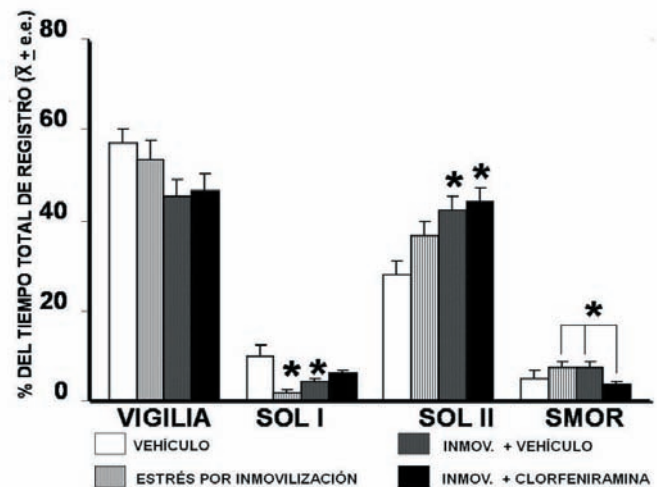
Por otro lado, evidencias relativamente recientes indican que el sistema de neuronas histaminérgicas localizadas en el núcleo tuberomamilar participa también en la respuesta al estrés. Este dato, agregado al bien conocido hecho de que la administración de antihistamínicos produce somnolencia en seres humanos, nos sugirió que la histamina pudiera estar involucrada también con el incremento de sueño MOR por inmovilización. La literatura que relaciona la histamina con el sueño presenta una gran cantidad de datos controversiales, sin embargo, un análisis puntual de los trabajos publicados indica que un efecto sistemático en todos los reportes, es la disminución de sueño MOR consecutivo a la administración de antihistamínicos.



**Figura 2.** Efecto de la administración de clorfeniramina, un bloqueador selectivo de los receptores H<sub>1</sub> histaminérgicos, en el porcentaje de sueño MOR. Ambas dosis presentan una clara tendencia a disminuir, aunque solamente las más alta alcanza a ser significativamente diferente comparado con la administración del vehículo. \* =  $p < 0.01$ ; \*\* =  $p < 0.05$  comparado con el vehículo.

Con estos antecedentes, hemos explorado también la participación del sistema histaminérgico en el efecto del estrés sobre el sueño MOR. Con un esquema similar al descrito

anteriormente, se administró clorfeniramina, un agente bloqueador selectivo de los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. Cabe señalar que este es un agente que disminuye el porcentaje de sueño MOR cuando se administra tanto en la etapa de luz como en la etapa de oscuridad. En animales que previamente habían sido estresados por inmovilización, la administración de clorfeniramina produce un efecto similar, es decir, no solamente bloquea en su totalidad cualquier indicio de incremento de sueño MOR, sino que produce una disminución significativa de su porcentaje. Estos estudios están en proceso de ser publicados.



**Figura 3.** Administración de clorfeniramina en ratas estresadas por inmovilización. Obsérvese como la droga no solamente bloquea el incremento observado en el porcentaje de sueño MOR, sino que produce una inhibición significativa comparada con el grupo que recibió el vehículo. \* =  $p < 0.05$  comparado con el vehículo.

## CONCLUSIÓN

Tanto la respuesta de estrés como el sueño, son fenómenos que involucran una respuesta global que tiende a recuperar el equilibrio homeostático cuando este se ha perdido. En este sentido, no es extraño que exista una fuerte interacción entre ambos fenómenos. Las vías neuronales y los mediadores químicos que están participando, al parecer son tan variados como lo son las situaciones generadoras de la respuesta al estrés. Sin embargo, esta relación nos abre ventanas para asomarnos a la regulación de ambos fenómenos, como en el caso del estrés por inmovilización y el sueño MOR. El estudio de estas interrelaciones nos informa de los mecanismos de regulación tanto de la respuesta al estrés como del sueño MOR y nos apunta ya que esta es una

compleja interacción de la que estamos apenas iniciando a definir sus componentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents *Nature* .1939;138:32.
2. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 1986; 7:622-629.
3. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873-904.
4. Thompson WR,Quinby S.Prenatal maternal anxiety and offspring behavior: parental activity and level of anxiety. *J Genet Psychol.* 1964;105:359-71.
5. Rampin C, Cespuglio R, Chastrette N, Jouvét M Immobilization stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neurosci Lett* 1991; 126: 113-118.
6. Gonzalez MM, Debilly G, Valantx JL, Jouvét M Sleep increase after immobilization stress: role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. *Neurosci Lett* 1995;202: 5-8.
7. Cespuglio R, Sarda A, Gharib F, Houdouin F, Jouvét M. Voltammetric detection of the release of 5-hydroxyindole compounds throughout the sleep sleep-waking cycle of the rat. *Exp Brain Res* 1990;80: 121-128.
8. De Souza, E.B, Appel NM Distribution of brain and pituitary receptors involved in mediating stress responses. In: Stress- Neurobiology and neuroendocrinology (eds. MR Brown, GF Koob and C Rivier), Marcel Dekker, New York, 1991; pp 91-117.
9. Vázquez-Palacios G, Velázquez-Moctezuma J. Effect of electric foot shocks, immobilization and corticosterone administration on sleep-wake pattern in the rat. *Physiol. Behav.* 2000; 71:23-28.

Autor responsable:

**Dr. Javier Velázquez Moctezuma**

Área de Neurociencias. Departamento de Biología de la Reproducción

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Mexico. DF. CP 09340.

Tel. 58044704

Correo electrónico: [jvm@xanum.uam.mx](mailto:jvm@xanum.uam.mx)