



LA FUNCIÓN BIOLÓGICA DEL SUEÑO

La vigilia como regulador del sueño

Waking as regulator of sleep

René Drucker Colín¹, Fabio García-García²

¹Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular,
Universidad Nacional Autónoma de México.

²Departamento de Biomedicina, Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Veracruzana

Drucker-Colín R, García-García F.
La vigilia como regulador del sueño.
Rev Med UV 2008; Sup 2 8(1): 63-67.

RESUMEN

El sueño es un estado que puede ser influenciado por un gran número de estímulos externos e internos. Estos factores tienen la capacidad de modificar el patrón de sueño dependiendo de la naturaleza del estímulo. Por lo tanto, el patrón de sueño que un individuo tiene día con día no es el mismo, el tiempo total de sueño lento o de sueño de movimientos oculares rápidos, la duración, la latencia o frecuencia de cada fase dependerá de la experiencia previa ocurrida antes de ir a dormir. La calidad de vigilia, en todo caso, es la responsable de inducir diferentes patrones de sueño. En el presente trabajo, revisaremos las evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis acerca de una de las funciones que para el sueño se ha propuesto.

Palabras clave: estrés, patrón de sueño, factores inductores de sueño, Fos.

INTRODUCCIÓN

En años recientes, nuestro grupo de investigación ha propuesto que la arquitectura del ciclo vigilia-sueño, es

decir, la duración y alternancia con la cual se distribuyen las diferentes fases, es dependiente de la vigilia previa. Se ha sugerido que la calidad de vigilia así como la duración de ésta determinan un patrón particular de sueño. Es decir, dependiendo de la naturaleza del estímulo(s) recibido(s) durante la vigilia, serán los cambios que se produzcan en el sueño de ondas lentas (SOL) y en el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR).

Los cambios que se presentan en la arquitectura del ciclo vigilia-sueño como consecuencia de los eventos previos pueden deberse a las modificaciones que ocurren en la bioquímica cerebral, es decir, a la interacción orquestada o en paralelo entre neurotransmisores, hormonas y péptidos. Dicha hipótesis se basa en el hecho de que sabemos que el sueño puede ser modificado por la administración de una variedad muy amplia de sustancias, los denominados factores inductores de sueño [FIS] (Tabla 1). De acuerdo con nuestra hipótesis, la síntesis y liberación de estos FIS estaría en función de la vigilia previa. Con el fin de elucidar sobre esta hipótesis y tomando como ejemplo una situación

de estrés, en el presente trabajo se expone cuáles pudieran ser los FIS generados por el estrés, responsables de producir cambios en el patrón de sueño subsiguiente.

Tabla 1. Factores Inductores de Sueño (FIS)

| <i>Neurotransmisores</i> | <i>SOL</i> | <i>SMOR</i> |
|--|------------|-------------|
| Acetilcolina | 0 | ↑ |
| Serotonina | ↑ | 0 |
| Oxido nítrico | ↑ | ↑ |
| Histamina | ↑ | ↓ |
| | | |
| <i>Péptidos y Hormonas</i> | | |
| Insulina | ↑ | ↑ |
| Prolactina | 0 | ↑ |
| Hormona de Crecimiento | 0 | ↑ |
| Somatostatina | 0 | ↑ |
| Colecistoquinina | ↑ | ↑ |
| Factor liberador de corticotropina | 0 | ↑ |
| Factor liberador de la hormona de crecimiento | ↑ | 0 |
| Péptido vasoactivo intestinal | 0 | ↑ |
| Péptido del lóbulo intermedio parecido a la corticotropina | 0 | ↑ |
| Interleucina-1 | ↑ | 0 |
| Interleucina-8 | ↑ | 0 |
| Interferón- α | ↑ | 0 |
| Péptido inductor del sueño delta | ↑ | 0 |
| Eritropoietina | ↑ | 0 |
| Factor de necrosis tumoral | ↑ | 0 |
| Péptidos muramílicos | ↑ | 0 |
| Lípido A | ↑ | 0 |
| β -Endorfina | ↑ | ↓ |
| Uridina | ↑ | 0 |
| Adenosina | ↑ | 0 |
| Oleamida y Anandamida | ↑ | 0 |

SOL Sueño de ondas lentas, SMOR Sueño de movimientos oculares rápidos, 0 no cambia, ↑ aumenta, ↓ disminuye.

Efectos del estrés sobre el patrón de sueño

Se ha mostrado que el estrés provocado por 2 horas de inmovilización, al inicio del periodo de oscuridad, produce un aumento en el tiempo total de SMOR de la rata. Este incremento de SMOR observado en animales estresados comúnmente se presenta en animales que son privados de SMOR y se interpreta como un mecanismo homeostático que compensa el tiempo de SMOR perdido. Sin embargo, la privación de SMOR también por 2 horas pero utilizando la técnica del florero invertido no induce rebote de SMOR como lo hace el estrés por inmovilidad. Por lo tanto, se ha sugerido que el rebote de SMOR que se observa posterior al periodo de privación es una consecuencia directa del

estrés producido por la privación y no un efecto *per se* de la privación de SMOR.

Adicionalmente, se ha reportado que la intensidad y naturaleza del estrés son dos factores importantes que determinan si se presenta o no un rebote de SMOR. Por ejemplo, un periodo de estrés por inmovilidad de una hora parece ser más eficiente que un periodo de 2 horas. Durante el periodo de una hora se obtiene 57% más SMOR en comparación con 32% obtenido con 2 horas; incluso se obtiene un aumento de SOL de 17% con una hora, lo cual no sucede en los animales que fueron sometidos a 2 horas de estrés (Rampin et al, 1991, Bonnet et al., 1997).

Con respecto a la naturaleza del estímulo generador de estrés, se ha observado que la exposición durante 5 minutos a un choque eléctrico asociado a una conducta de escape produce un decremento significativo tanto en el tiempo total de SOL como de SMOR únicamente el primer día de registro, ya que en el segundo día sólo se reduce el SMOR y se recupera éste hasta el séptimo día. De manera interesante, otros estudios han mostrado que ratas expuestas a estrés de tipo social o de locomoción forzada presentan un incremento significativo en el tiempo total de SOL sin afectar el tiempo de SMOR.

Los resultados anteriormente descritos sugieren de manera clara que la intensidad y naturaleza del estrés son factores que determinan qué fase del ciclo de sueño se verá afectada, lo cual a su vez sugiere que la razón de ello sea por los mecanismos bioquímicos específicos que responden a cada tipo de estrés, así como de las regiones cerebrales sobre las que éstos actúan. Se conoce muy bien que durante una situación de estrés se induce la liberación de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) de la pituitaria anterior. La liberación de ACTH por la pituitaria es regulada por el factor de liberación de corticotropinas (CRF), el cual es liberado en las neuronas neurosecretoras parvocelulares del núcleo paraventricular hipotálamico. Una vez liberado, el CRF pasa por el sistema portahipofisial a la hipófisis, donde es el responsable de inducir la ruptura de la proopiomelanocortina (POMC), proteína precursora de la cual se deriva la ACTH y otros péptidos como las endorfinas, el péptido del lóbulo intermedio parecido a la corticotropina (CLIP) y la hormona estimuladora de los melanocitos (α -MSH). La administración de alguna de estas

sustancias que se liberan por el estrés afecta al sueño (Tabla 1), lo cual sugiere que muy posiblemente estos FIS al ser liberados durante una situación de estrés, pudieran estar participando en los cambios observados en el patrón de sueño post-estrés (García-García, 2000).

Estudios recientes han mostrado que la administración intracerebroventricular del antagonista α -helical (9-41) para el receptor de CRF en animales que han sido sometidos a estrés por inmovilización durante 2 horas, impide el rebote de SMOR (Figura 1). Se ha sugerido que la vía de acción del CRF liberado en una situación de estrés sería a través de su acción sobre algunos de los núcleos del tallo cerebral. Las neuronas de los núcleos parabraquial medial, núcleo dorsal tegmental y el núcleo oral pontino expresan receptores a CRF (Austin et al., 1997, Radulovic et al., 1998) y como es sabido, están relacionados directamente con el mantenimiento de la etapa de SMOR. Esto sugiere la posibilidad de que el CRF pueda actuar activando de forma directa los núcleos pontinos en donde se han descrito neuronas que disparan de forma tónica durante un periodo de SMOR, las denominadas células SMOR-ON. De tal manera que la activación de los receptores de CRF pudiera estar prolongando la frecuencia de disparo de las células SMOR-ON por más tiempo, lo cual tiene como consecuencia una mayor cantidad de SMOR (García-García et al., 2000).

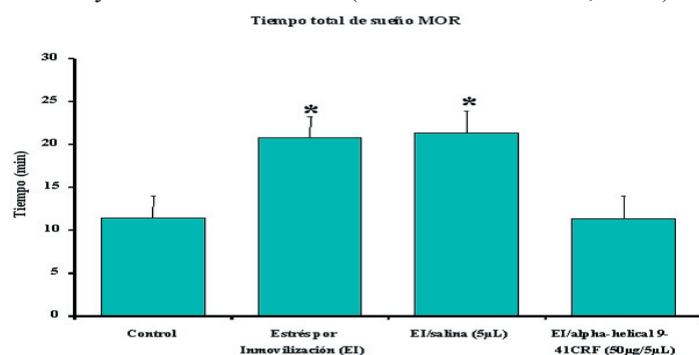


Figura 1. Efecto de la administración intracerebroventricular del antagonista para CRF (9-41) sobre el tiempo total de SMOR. Observe que el rebote de SMOR no se presenta después de dos horas de estrés por inmovilización cuando el antagonista es inyectado previamente. (Tomada de García-García F, 2000.) * $p < 0.01$

Adicionalmente se ha demostrado que durante el estrés por inmovilización ocurre un aumento en la liberación de 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) y de sus intermediarios metabólicos (5-hidroxi-indol) en el hipotálamo basal (núcleo arcuato) y áreas circunvecinas.

Se ha mostrado que la 5-HT liberada en el hipotálamo basal proviene de fibras del núcleo del rafe dorsal. La administración de CRF en el núcleo del rafe dorsal incrementa los niveles de 5-HT en el mesencéfalo. Estos resultados sugieren que el CRF pudiera actuar induciendo la liberación de 5-HT en el núcleo dorsal del rafe y éste a su vez actúa en el hipotálamo induciendo la síntesis o liberación de sustancias inductoras de SMOR (el Kafi et al., 1994).

Utilizando estas evidencias, la hipótesis que proponemos sobre la función del sueño establece que las experiencias previas de la vigilia, es decir, todas las actividades o situaciones a las cuales estamos expuestos cuando estamos despiertos, generan una huella de sueño (*somnoprínt*) específica para esa experiencia. La huella de sueño corresponde al efecto que la experiencia tiene sobre la respuesta que el organismo da a ésta, por ejemplo, el estrés induce liberación de CRF y esta sustancia a su vez activa / inhibe regiones cerebrales relacionadas con la regulación del sueño. Por lo tanto, al cambiar la huella de sueño, el patrón de sueño cambiará también ya que éste será influenciado de manera específica por la experiencia previa. Cada patrón de sueño generado tendrá como función restablecer la homeostasis cerebral para exponer al sujeto a la siguiente vigilia (García-García y Drucker-Colín, 1999).

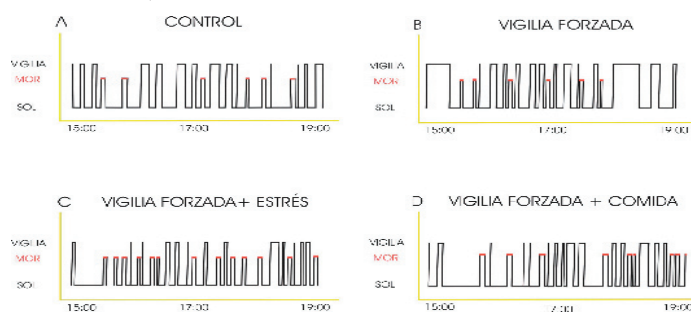


Figura 2. Representación grafica del registro de sueño (hipnograma) de cuatro animales independientes sometidos a diferentes condiciones experimentales durante la vigilia. **A.** Control **B.** Vigilia forzada (VF) por cuatro horas, **C.** VF más estrés por inmovilización, **D.** VF más ingesta de comida. Observe que cada condición genera patrones de sueño particulares. I y II corresponden a las etapas del SOL.

Se ha demostrado que la ingesta de comida por 2 horas induce un patrón de sueño caracterizado por una reducción del tiempo total de vigilia a expensas de un aumento significativo del tiempo total de SOL. El incremento del SOL es consecuencia de un aumento de más de 100% en

la duración promedio de esta fase; pero de forma inversa, la frecuencia de los periodos de SOL se reduce. El tiempo total de SMOR también aumenta como consecuencia de un incremento de la duración promedio. Además, la latencia de aparición al primer periodo de SMOR se reduce significativamente (García-García y Drucker-Colín, 2001). De manera interesante, una experiencia de estrés por inmovilización aumenta la frecuencia del SMOR y no la duración como lo hace la ingesta de comida. El aumento de SMOR es a expensas de una reducción del tiempo total de vigilia y del SOL (Figura 2). Estos resultados sugieren que cada experiencia de la vigilia previa al inicio del sueño afecta de manera diferente y puntual a cada una de las fases del ciclo.

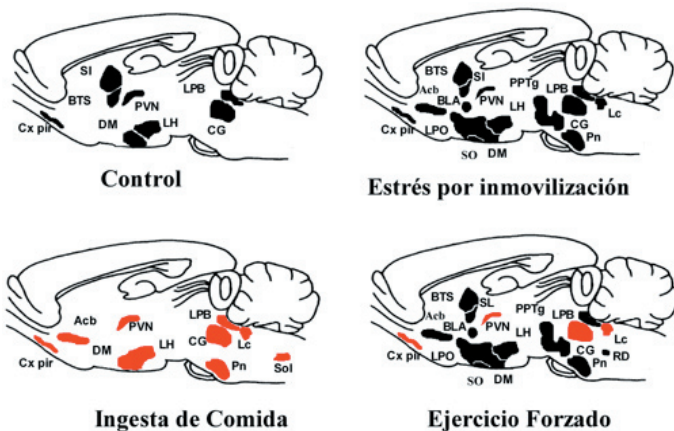


Figura 3. Esquema sagital del cerebro de rata donde se representan las diferentes áreas donde se induce la expresión de la proteína Fos en cuatro condiciones diferentes. Como se puede observar, cada condición induce cambios discretos en ciertas regiones que sólo ocurren por dicha manipulación. La ingesta de comida y el ejercicio forzado son experiencias que incrementan el número de regiones cerebrales que expresan Fos. Las áreas en gris señalan los sitios de alta expresión de la proteína Fos y las áreas en negro lo sitios donde la expresión de Fos fue menor. Acb núcleo accumbens, BLA núcleo basolateral de la amígdala, BTS núcleo basal de la estria terminal, DM núcleo dorsomedial hipotálamico, CG sustancia gris periacueductal, Cx pir corteza piriforme, Lc núcleo locus ceruleus, LH núcleo lateral hipotálamico, LPH núcleo parabraquial lateral, LPO área lateral preóptica, Pn núcleo pontino, PPTg núcleo pedúnculo pontino, PVN núcleo paraventricular, RD núcleo del rafe dorsal, SI substancia innominata, SO núcleo supraóptico, Sol núcleo del tracto solitario.

Sumado a estos resultados, se ha reportado que la actividad neuronal cuantificada a partir de la expresión de la proteína Fos se modifica en cada experiencia: ingesta de comida, una situación de estrés o un periodo de ejercicio inducen la activación de poblaciones neuronales específicas para cada condición (García-García *et al.*, 1998) (Figura 3). Es decir, las poblaciones neuronales que respondieron al estrés no son las mismas que respondieron al ejercicio

forzado o la ingesta de comida (Figura 3). Cada evento genera un patrón específico de actividad neuronal, ciertas poblaciones neuronales son más activas a un estímulo que a otro. Esta actividad neuronal diferencial sugiere que los núcleos activos pudieran estar sintetizando y liberando sustancias propias relacionadas con su actividad funcional; muchas de estas sustancias (CRF, beta-endorfinas, CCK, por ejemplo) están relacionadas también con la modulación del ciclo vigilia-sueño. Cada una de estas sustancias o factores endógenos liberados como consecuencia de la experiencia ocurrida serían los responsables de actuar ya sea en conjunto o en paralelo con otros mediadores químicos, incluidos neurotransmisores, sobre el mecanismo anatómico responsable de inducir el sueño. Por lo tanto, el patrón de sueño subsiguiente a la experiencia siempre será diferente pues el mecanismo químico modulador que lo inició cambia. El sueño no sólo depende de la duración de la vigilia previa, sino también de la naturaleza de la experiencia ocurrida en ésta.

La razón de estos cambios en el patrón de sueño sería consecuencia de que la actividad de los grupos neuronales del cerebro es dependiente de cada experiencia; es decir, el estado de activación del cerebro no es el mismo para una situación de estrés que de ingesta de comida o de ejercicio forzado.

En resumen, nuestra hipótesis implica que la forma en la cual estructuramos nuestro ciclo de sueño depende de la vigilia previa, de su naturaleza y duración. Por lo tanto, el sueño posterior a cada una de las situaciones expuestas durante la vigilia es diferente, ya que el mecanismo que lo está generando (péptidos, hormonas, neurotransmisores, etc.) depende directamente del evento previo que ocurrió antes de dormir. Esto sugiere la existencia de varios tipos de sueño, posiblemente un sueño post-estrés, post-privación de sueño, post-prandial, post-aprendizaje, post-enfermedad, etc.

En conclusión, podemos sugerir que la forma en que dormimos día con día no tiene por qué ser necesariamente la misma. Cada día nos exponemos a situaciones diversas que de alguna u otra manera tienen un impacto sobre la forma en que dormimos. La estructura del sueño depende en gran medida del evento previo y de qué tan predominante sea éste sobre el resto de las experiencias a las cuales estamos

sometidos día con día.

Ahora sabemos que existe una buena razón para dormir; la cantidad de sueño necesaria día a día depende de cada persona y de sus hábitos. Una tercera parte de nuestra vida dormimos y si no lo hacemos, tenemos como resultado la muerte. El dormir nos ayuda a mantenernos alerta ante todos los estímulos sensoriales, hace que seamos más receptivos a toda la información recibida, mucha de la cual será almacenada cuando vayamos a dormir.

Agradecimientos

Los autores de este capítulo agradecen al M. en N. Arturo Venebra por la edición de las imágenes y al apoyo recibido por el CONACYT 212045 y PROMEP proyecto UVER-PTC-118.

BIBLIOGRAFIA

1. Austin MC, Rhodes JL, Lewis DA. Differential distribution of corticotropin-releasing hormone immunoreactive axons in monoaminergic nuclei of the human brainstem. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Nov;17(5):326-41.
2. Bonnet C, Léger L, Baubet V, Debilly G, Cespuglio R. Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH18-39, Ph-ACTH18-39) brain contents in the rat. *Brain Res*. 1997 Mar 14;751(1):54-63.
3. Drucker-Colín R. The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav Brain Res*. 1995; 69: 1117-1124.
4. el Kafi B, Cespuglio R, Leger L, Marinesco S, Jouvet M. Is the nucleus raphe dorsalis a target for the peptides possessing hypnogenic properties? *Brain Res*. 1994 Feb 21;637(1-2):211-21.
5. García-García F, Beltran-Parrazal L, Jimenez Anguiano A, Vega Gonzalez A, Drucker-Colín R. Manipulations during forced wakefulness have differential impact on sleep architecture, EEG power spectrum, and Fos induction. *Brain Res. Bull.* 1998; 47: 317-324.
6. García-García F, Drucker-Colín R. Endogenous and exogenous factors on sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*. 1999; 56(4): 297-314.
7. García-García F. La vigilia como regulador del sueño: estudio sobre los péptidos involucrados. Tesis Doctoral. UNAM. 2000, pp 137.
8. García-García F, Drucker-Colín R. Nutritional impact on sleep-wake cycle. En Fernstrom, J.D., Uauy, R. y Arroyo, P. ed.: *Nutrition and Brain*. Karger AG, Basel, Vol. 5, 2001: 189-199.
9. Radulovic J, Sydow S, Spiess J. Characterization of native corticotropin-releasing factor receptor type 1 (CRFR1) in the rat and mouse central nervous system. *J Neurosci Res*. 1998 Nov 15;54(4):507-21.
10. Rampin C, Cespuglio R, Chastrette N, Jouvet M. Immobilisation stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neurosci Lett*. 1991 May 27;126(2):113-8.

Autor Responsable:

Dr. Fabio García García

Departamento de Biomedicina, Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Veracruzana. Av. Luis Castelazo Ayala s/n. Col. Industrial-Animas.
Xalapa Ver., México. C.P. 91190.
Teléfono: (228) 8418925
Email: fgarcia@uv.mx