



LA FUNCIÓN BIOLÓGICA DEL SUEÑO

Restauración neuronal o plasticidad sináptica a lo largo del ciclo sueño-vigilia

Neuronal restoration or synaptic plasticity along the sleep-waking cycle

Corinne J. Montes Rodríguez, Eunice A. Domínguez Martín, Oscar Próspero García

Grupo de Neurociencias, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México, D. F., México.

Montes-Rodríguez CJ, Domínguez-Martín EA, Próspero-García O.

Restauración neuronal o plasticidad sináptica a lo largo del ciclo sueño-vigilia

Rev Med UV 2008; Sup 2 8(1): 71-77.

RESUMEN

La privación de sueño deteriora procesos cognoscitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria. Además, si dicha privación se prolonga, el resultado final es la muerte de los organismos. Con base en los efectos de la privación de sueño, se han propuesto diversas teorías acerca de la función del sueño. El objetivo de esta mini-revisión es discutir dos funciones sugeridas para el sueño: la restauración neuronal y la plasticidad sináptica. En el primer apartado discutimos varias hipótesis sobre la restauración neuronal, así como sus respectivos datos experimentales. En el segundo apartado discutimos las teorías y los datos que proponen al sueño como un estado que facilita fenómenos de plasticidad sináptica. En conclusión, creemos que la restauración neuronal no es una función del sueño. Suponemos que durante el sueño se reprocesa la información obtenida en la vigilia para su almacenamiento o su categorización. Esto resultaría en un funcionamiento cerebral óptimo, basado en el número adecuado de neuronas y sinapsis. Por lo tanto, creemos que la función del sueño es la reorganización de los circuitos neuronales.

Palabras clave. Función del sueño, restauración neuronal, plasticidad sináptica.

El sueño es un estado presente a lo largo de la vida de todos los mamíferos. Por ejemplo, un cálculo grueso sugiere que el humano ocupa una tercera parte de su vida en dormir. Además, sabemos que si una noche no dormimos, durante la vigilia del día siguiente tendremos un grado alto de incompetencia. Estaremos somnolientos, no atenderemos bien a los diferentes estímulos y nuestra capacidad para retener información estará disminuida. Lo que es fascinante es que estos síntomas desaparecen después de dormir el tiempo adecuado. Existen diversas teorías acerca de las funciones del sueño; en esta mini-revisión discutiremos dos de ellas. En el primer apartado discutiremos la relación entre la restauración celular y el sueño; en el segundo, la relación entre la plasticidad sináptica y el sueño.

Efectos de la privación de sueño

La privación de sueño (ps) total en ratas provoca su muerte en un periodo de tres semanas aproximadamente, presentando un deterioro en la apariencia física, ulceraciones en la piel, en la cola y en las patas; alteraciones en la coordinación motora y postural (ataxia); aumento en la ingestión de

alimento acompañada de una pérdida de peso considerable e incremento en la energía gastada¹. La ps aguda deteriora la integridad de los procesos cognoscitivos, como atención, aprendizaje y memoria. Este deterioro se acompaña de un cambio en la actividad metabólica cerebral². Además, los efectos observados por la ps se pueden revertir o evitar al dormir. Con base en estos datos, desprendemos dos nociones: 1) el sueño es vital; 2) el funcionamiento del cerebro es la primera función afectada por la ps.

Restauración neuronal

Dados los efectos negativos de la ps, se ha propuesto que el sueño *restaura* o *restituye* a las células del organismo del desgaste ocurrido durante la vigilia. *Restauración* se refiere al re-abastecimiento o re-ajuste de los elementos necesarios para el adecuado funcionamiento celular. Y puesto que la ps deteriora primeramente a los procesos cognoscitivos, se ha sugerido que la restauración debe ser principalmente neuronal. En este contexto, se han planteado diversas hipótesis sobre la función del sueño: remover a los radicales libres generados en el cerebro durante la vigilia, protegiendo del daño por estrés oxidante a los circuitos corticales excitadores^{3,4}; el reabastecimiento del almacén de glucógeno cerebral⁵; restituir y desintoxicar a las neuronas⁶, re-distribuir los elementos necesarios para el adecuado funcionamiento neuronal, por ejemplo el glutamato debe vesicularse⁷. Como podemos observar, todas las hipótesis plantean en términos generales que es durante el sueño cuando las neuronas se *restauran* mediante diversos mecanismos. Algunos autores proponen que el sueño protege a las neuronas del estrés oxidante generado en la vigilia para evitar muerte neuronal. De acuerdo con este razonamiento, la ps debe afectar la viabilidad celular.

Privación de sueño, muerte celular y estrés oxidante

La ps total hasta por 14 días y la privación selectiva de sueño de movimientos oculares rápidos (PSMOR) por 96 hrs no matan a las células en el cerebro adulto de ratas^{8,9}. La ps crónica no induce daños estructurales gruesos, ni en los microtúbulos del cerebro de ratas (revisado en¹). Eiland y cols., (2002) observaron daño celular sólo en el núcleo supraóptico de ratas privadas de sueño total, en forma crónica¹⁰. De hecho, sólo un trabajo ha mostrado que la

PSMOR por 6 días promueve apoptosis en el núcleo preóptico medial; en el núcleo *locus coeruleus*, en el núcleo pontino tegmental y laterodorsal de ratas¹¹.

Diversos experimentos han explorado el efecto de la privación de sueño sobre el estrés oxidante en el cerebro y han mostrado que los cambios ocurren de forma estructural-específicos. La PSMOR por 96 hrs en ratas disminuye los niveles de glutatión en el hipotálamo y en el tálamo¹²; aumenta la peroxidación de lípidos en el hipocampo, tálamo e hipotálamo y la disminuye en la corteza y el puente cerebral¹³. La ps total por 5-11 días disminuye los niveles de superóxido dismutasa en el hipocampo y el tallo cerebral de ratas¹⁴. En la corteza cerebral no se observa estrés oxidante por la ps crónica en ratas¹⁵.

Con base en estos datos, podemos decir que la ausencia de sueño promueve estrés oxidante en el hipotálamo, el hipocampo y el tálamo de ratas. Sin embargo, esto no se refleja en la presencia de muerte celular por efecto de la ps. El hipotálamo es más susceptible al estrés oxidante que las otras estructuras, ya que la PS provoca daño celular en el núcleo supraóptico y apoptosis en el núcleo preóptico medial^{10,11}. Sin embargo, es la excepción más que la regla; la mayoría de los estudios sobre muerte celular en el cerebro después de diferentes periodos de ps han fallado en sustentar dicha muerte. En este sentido, en nuestro laboratorio hemos evaluado la apoptosis espontánea en el cerebro de la rata a lo largo del ciclo luz-oscuridad, que como sabemos está asociado con el ciclo sueño-vigilia. Pensamos que si es cierto que el sueño protege a las neuronas, entonces debería observarse una reducción de la apoptosis espontánea en el cerebro durante la fase de luz, que es cuando la rata duerme. Como era de esperarse, encontramos pocas células en proceso de muerte; y aunque observamos una tendencia al aumento de apoptosis durante la oscuridad en núcleos involucrados en la vigilia, los valores no fueron significativamente diferentes, por lo que concluimos que no hay variaciones diurnas (fig. 1). Esto quiere decir que la muerte de una neurona acaece en cualquier momento del día, sin que haya algún factor (por ejemplo, promovido por el sueño) que la proteja.

Los datos aquí discutidos indican entonces que facilitar la viabilidad celular no es una función del sueño. Además, el cerebro es capaz de neutralizar el estrés oxidante

provocado por la PS y evitar la muerte de las neuronas (al menos en la corteza cerebral, el hipocampo y el tálamo). De hecho, se ha mostrado que la PS aguda promueve la síntesis de moléculas que facilitan la sobrevivencia celular y la plasticidad sináptica. Por ejemplo, la PS total por 6 y 8 hrs. aumenta la concentración de NGF y BDNF, respectivamente, en la corteza cerebral de ratas^{16, 17}.

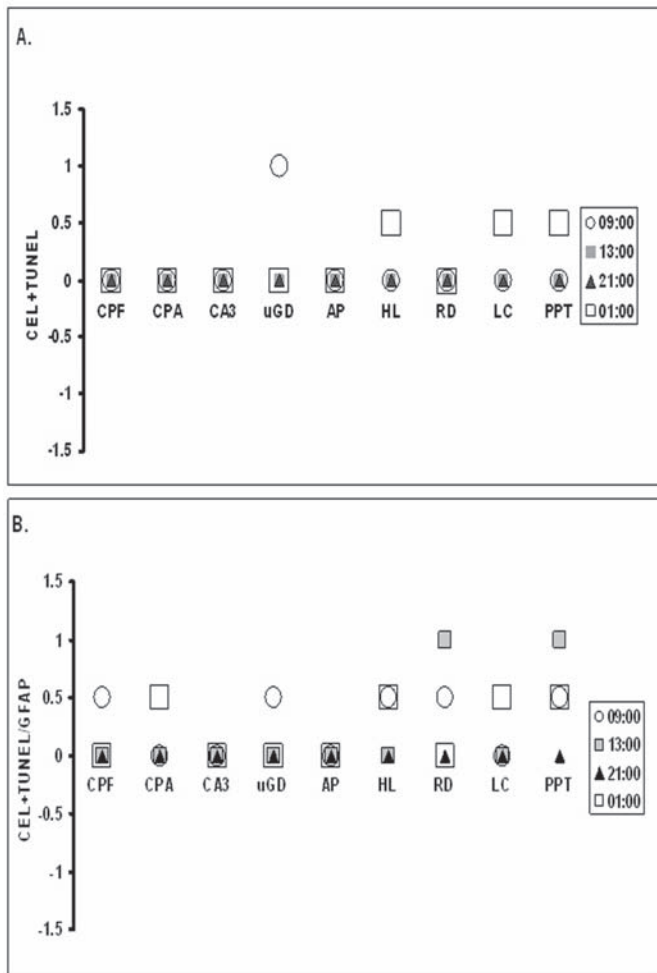


Figura 1. Muerte celular espontánea en el cerebro de la rata en 4 puntos del ciclo luz-oscuridad. A. Células positivas a TUNEL, presumiblemente neuronas. B. Astrocitos positivos a TUNEL. CPF, corteza prefrontal; CPA, corteza parietal; CA3, UGD, unión del giro dentado; HL, hipotálamo latera; RD, rafe dorsal; LC, locus coeruleus; PPT, núcleo pontino tegmental.

La PS total por 24 hrs. aumenta las células inmunorreactivas a Bcl-2 en el hipocampo de ratas (ver figura 2). Otros ejemplos de los mecanismos protectores que se activan durante la PS son la disminución del estrés oxidante por la PSMOR por 72 hrs.¹³ y la inhibición de la apoptosis inducida por TNF-alfa y VIHgp120 después de 24 hrs. de PS total¹⁸; ambos efectos fueron observados en la corteza

cerebral de ratas. Estas evidencias apoyan fuertemente a la corteza cerebral y al hipocampo como estructuras que activan un sistema de “protección celular” ante la PS; lo cual sugiere la enorme importancia de mantener funcional y estructuralmente intactas estas estructuras.

BCL2

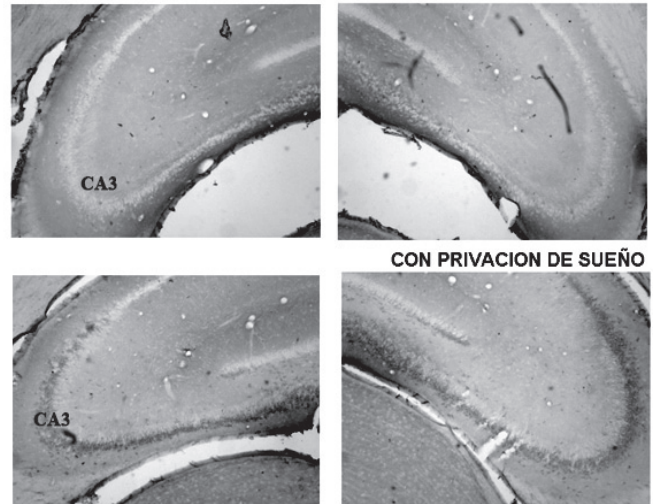


Figura 2. La PS total por 24 horas aumenta la inmunorreactividad a Bcl-2 en el área de CA3 del hipocampo de ratas.

Plasticidad sináptica

Como mencionamos antes, los primeros efectos de la PS se observan sobre la integridad de los procesos cognoscitivos. Al igual que con la restauración celular, los efectos negativos de la PS sobre el aprendizaje y la memoria llevaron a pensar que la función del sueño es facilitar procesos de plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica se refiere a cambios en la fuerza de la sinapsis. Por ejemplo, un aumento en la liberación del neurotransmisor y la expresión de receptores ionotrópicos y metabotrópicos, entre otras variaciones. Tales cambios ocurren por la “experiencia”; es decir, por la exposición a eventos que provocan una demanda funcional extraordinaria al sistema cerebral. Este tipo de cambios a largo plazo son cruciales para la adquisición y el almacenamiento permanente de la información¹⁹. En este apartado revisaremos algunas propuestas teóricas sobre la relación entre plasticidad sináptica y sueño.

MV Ambrosini y A Giuditta(1988) proponen la teoría secuencial del sueño²⁰. Asumen que la información adquirida durante el periodo de vigilia es procesada durante el sueño, por lo que la estructura del mismo dependerá de las

experiencias de la vigilia previa. Para dicho procesamiento se necesita la integridad del ciclo sueño no MOR-MOR²⁰. R Drucker-Colín (1995) acuña el término *somnoprint* para indicar que la arquitectura particular del sueño de cada noche refleja las experiencias vividas durante la vigilia previa, por lo que cada noche tenemos una arquitectura del sueño diferente²¹. JM Krueger y col. (1995) proponen la teoría de los grupos neuronales y sugieren que el sueño resulta del uso y mantenimiento de las sinapsis que fueron insuficientemente estimuladas durante la vigilia. La función del sueño sería preservar una constancia en la superestructura sináptica, por lo que la ocurrencia del sueño es dependiente del uso sináptico²². Esto último está basado en el darwinismo neuronal propuesto por Edelman (2003)²³, en donde se asume que las redes neuronales son circuitos generados epigenéticamente. El establecimiento y mantenimiento de tales redes depende del uso de las sinapsis. Entre más estimulada esté una sinapsis (re-entrada) es más probable que se mantenga funcional. Por el contrario, entre menos estimulación reciba, es más probable que deje de funcionar y desaparezca. Así, las sinapsis que perduren serán las más aptas para contender con la interacción cerebro-ambiente. En este mismo sentido, G Tononi y C Cirelli (2003) postulan que la disminución y sincronización de la actividad de la corteza cerebral que se presenta en el sueño no MOR permite una reducción en la cantidad de sinapsis. De esta forma, la función del sueño sería conservar una “homeostasis sináptica”. Durante el sueño no MOR se eliminaría a las sinapsis que fueron poco estimuladas en la vigilia por medio del desescalamiento sináptico (*downscaling*)²⁴. F Crick y G Mitchison hicieron una propuesta teórica desde 1983 sugiriendo que la función del sueño MOR es remover a las sinapsis indeseables de la corteza cerebral. Es decir, de alguna forma limpiar al cerebro. Esto significa que dormimos para olvidar, y durante el sueño nos deshacemos de la “basura cognitiva”. Ellos proponen que durante el sueño MOR ocurre un aprendizaje reverso que consiste en debilitar a las sinapsis. El objetivo es evitar una saturación en la red sináptica, asociaciones bizarras o respuestas erróneas por una mal interpretación de la entrada o de la salida²⁵. En términos generales, las teorías suponen que durante el sueño ocurre una reorganización de las redes neuronales (para una discusión más amplia del

tema, ver Montes-Rodríguez CJ y col., 2006)²⁶.

Plasticidad sináptica y sueño

Existen varias líneas de investigación que indican una clara relación entre el sueño y la plasticidad sináptica; revisemos las que a nuestro juicio son más importantes.

La ps deteriora procesos plásticos así como la formación del aprendizaje y/o la evocación de la memoria. La ps deteriora tareas dependientes de la integridad del hipocampo^{27,28} y de la corteza prefrontal². La PSMOR por 72 hrs. disminuye la excitabilidad celular de CA1 e inhibe la generación de potenciación a largo plazo (LTP) en CA1 y en el giro dentado²⁷. La fragmentación del sueño por 24 y 72 h inhibe la generación de LTP en CA1²⁸.

*La psy el sueño modifican la expresión de moléculas que facilitan la plasticidad sináptica*¹⁷. Ver tablas 1 y 2.

Tabla 1. Variación en la expresión de moléculas que facilitan plasticidad sináptica después de diferentes manipulaciones del ciclo sueño-vigilia.

Autor y año	Tiempo/ tipo	Molécula	Estructura	V*
Neuner-Jehle, M <i>et al.</i> 1995.	ps total 24hrs	mRNA de neurogranina	SFMA (del ingles subcortical forebrain plus midbrain areas) excepto en hipocampo y bulbo olfatorio	-
		Neurogranina	corteza	-
Neuner-Jehle M, <i>et al.</i> 1996.	PS total 24hrs	mRNA y proteína dendrina	SFMA	-
Sei H, <i>et al</i> 2000.	PSMOR 6hrs	NGF	hipocampo	-
		BDNF	Tallo y cerebelo	-
Guzmán-Marín R. <i>et al.</i> 2006.	PS total 8hrs	mRNA de BDNF, CREB, CAMKII, sinapsina	hipocampo	-
Taishi P, <i>et al.</i> 2000	PS total 8hrs	mRNA de: BDNF, Arc	corteza cerebral	+
		mRNA MMP-9	corteza cerebral	-
		mRNA Arc	hipocampo	+
		mRNA MMP-9	hipocampo	-
Cirelli C. y Tononi G. 1999, Cirelli C. 2002.	PS total 3 y 8hrs	Arc, c-Fos, NGFI-A	corteza cerebral	+
	PS total 3 y 8hrs; vigilia	Subunidades del receptor AMPA	corteza cerebral	+
	8hrs	Transportador de glucosa Glut1	corteza cerebral	+
Moussard C, <i>et al.</i> 1994.	PSMOR 5 y 10 días	Prostaglandina E2 (PGE2)/ PGD2.	hipotálamo hipocampo	+
Guzmán-Marín R. <i>et al.</i> 2006	PS total 48hrs	mRNA de BDNF, CREB, CAMKII, sinapsina	hipocampo	-

* Variación: (+) si aumenta la expresión de la molécula, (-) si disminuye la expresión.

Tabla2. Transcritos involucrados en plasticidad y mantenimiento celular que aumentan su expresión en la corteza cerebral de ratas sacrificadas inmediatamente después de un periodo de 8 hrs. en el que habían estado predominantemente dormidas.

Autor y año.	Transcripto	Función
Cirelli C. y Tononi G. 2000 Cirelli C. <i>et al.</i> 2004. Cirelli C. 2005	CAMKIV (protein cinasae dependiente de calcio IV)	Envuelta en consolidación de la memoria a largo plazo, y depresión sináptica
	Calcineurina, proteína 12 de unión a FK506, Receptor a inositol 1,4,5 trifosfato, y anifisina II, Proteína ζ interactuante con Protein cinasa C (ZIP), <i>NCS-1</i> , <i>Dpp6</i> , <i>Ash/GRB2</i> , subunidad reguladora de la fosfatidil 3-cinasa p55.	Involucradas en depresión sináptica y depotenciación.
	Genes oligodendrocíticos codificantes para proteínas estructurales de mielina: MOBP, MAG, plasmolipina, CD9.	Síntesis/ mantenimiento de membranas.
	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento parecido a insulina.	Receptor asociado a mielina.
	Glutación S-transferasa.	Asociada a mielina.
	Tiolasa, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetasa, escualeno sintetasa, lanosterol 14 alfa demetilasa.	Codificantes para síntesis y transporte de colesterol (constituyente de membranas).
	Transcetolasa.	Vía de las pentosas (síntesis de ácidos grasos y colesterol).

El aprendizaje modifica el patrón de sueño subsiguiente. Una rata que durante la vigilia aprendió a evitar un choque eléctrico, al dormir presenta episodios de ondas lentas más largos que una rata que sólo estuvo en su jaula durante la vigilia²⁰. El aprendizaje de una tarea de prevención pasiva en ratas incrementa la cantidad de sueño MOR, la frecuencia y la duración de las transiciones NOMOR-MOR y la cantidad de ondas pontinas (P), las cuales son registradas mediante un electrodo de campo colocado en el puente cerebral (son las ondas PGO de la rata). El aumento de las ondas P correlaciona con la consolidación de la tarea²⁹. En humanos se ha observado que una tarea viso-motora modifica la actividad de la corteza parietal durante el sueño de ondas lentas e incrementa la potencia de éstas³⁰.

Durante el sueño ocurre un reprocesamiento de la información adquirida durante la vigilia. El patrón de disparo de células de lugar en una rata que resuelve un laberinto circular durante la vigilia es similar al patrón de actividad que presentan las mismas células cuando la rata duerme en sueño MOR³¹, presumiblemente la reactivación del hipocampo durante el sueño tiene como objetivo almacenar

la información a largo plazo en la corteza cerebral³².

El sueño y la calidad del dormir son eventos necesarios para una adecuada plasticidad sináptica. Sin embargo, experimentos que evalúan la inducción de LTP como indicador de plasticidad sináptica y excitabilidad celular han mostrado que la LTP es suprimida durante el sueño de ondas lentas, con respecto al sueño MOR y a la vigilia³³. Además, durante la vigilia espontánea (por al menos 75% de las primeras 6 horas de oscuridad) se presentan niveles altos de moléculas promotoras de plasticidad sináptica en el hipocampo y en la corteza cerebral de ratas, mientras en el sueño (al menos 75% de las primeras 6 horas de luz) dichos niveles disminuyen³⁴. Estos datos indican que durante la vigilia, el hipocampo y la corteza cerebral presentan condiciones celulares idóneas para la generación de procesos plásticos. Sin embargo, el paso de información a nivel del hipocampo es más selectivo durante la vigilia³⁵ cuando el sujeto está interactuando en forma activa con el ambiente. Esto último fue sugerido por J Winson & G Abzug (1977) al mostrar que la entrada de información en el hipocampo de ratas está facilitada durante el sueño no MOR y está reducida en la vigilia y el sueño MOR³⁵.

La excitabilidad celular y la plasticidad sináptica están facilitadas durante la vigilia (al menos en la corteza cerebral y el hipocampo), pero el sueño es importante para el almacenamiento adecuado de la información adquirida. De acuerdo con estos datos, las actividades de la vigilia de un sujeto se reflejan en la actividad cerebral exhibida durante el sueño; esto sustenta la hipótesis de los *somnoprints* de Drucker-Colín (1995)²¹.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados aquí discutidos, interpretamos que la restauración neuronal debe ocurrir en el sueño, pero también en la vigilia. Aunque la PS promueve estrés oxidante en algunas estructuras cerebrales, el sistema neuronal se protege de morir, ya que los datos sobre la inducción de apoptosis por la PS no son concluyentes. Si partimos de que una célula monoaminérgica dispara 5 veces en 1 seg. y dispara 22 horas al día, considerando que durante el sueño MOR no dispara, esto quiere decir que disparará 7.227×10^9 veces en 50 años. ¡No queda duda de que esta célula requiere mantenimiento! Al parecer, este mantenimiento debe ser

constante y no ocurre exclusivamente durante el sueño o la vigilia. Imaginemos una célula que debe esperar a que el sujeto duerma para recuperarse; sería extremadamente arriesgado para la célula y consecuentemente para el cerebro. Una función celular adecuada es una condición inicial en la formación de una organización neuronal adecuada, pero no tiene una participación determinante en la formación de las sinapsis necesarias para que un organismo pueda desplegar las conductas indispensables para su sobrevivencia. La facilitación de la plasticidad sináptica como función del sueño se debe abordar en el nivel de la formación de redes neuronales.

Durante la vigilia, el sistema cerebral está facilitado para aprender la información del medio externo; durante el sueño, la actividad global del sistema cambia para procesar y ordenar adecuadamente dicha información. En este sentido, la función del sueño es la re-organización de las redes neuronales²⁶. Creemos que el cerebro genera este estado al cual llamamos sueño por que es el momento en que recupera su funcionamiento mediante procesos de plasticidad sináptica; esto finalmente se reflejará en una adecuada interacción cerebro-ambiente. Si no dormimos, nuestras habilidades cognitivas se verán alteradas al día siguiente, nuestra capacidad adaptativa se compromete. El mal funcionamiento del cerebro es la paga por la ausencia del descanso nocturno. Este mal funcionamiento se refleja en la gran cantidad de accidentes automovilísticos que ocurren a diario en el mundo y cobran tantas vidas que se han asegurado el tercer lugar de causas de muerte, después de accidentes cardiovasculares y cáncer (OMS).

Agradecimientos

CJMR agradece la beca para estudios de postgrado otorgada por CONACYT, con no. de becario 176684.

Este trabajo fue hecho con el apoyo del Donativo IN230503 de DGAPA-UNAM otorgado a OPG.

BIBLIOGRAFIA

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep Deprivation in the Rat: An update of the 1989 Paper. *Sleep* 2002; 25:18-24.
2. Drummond SP, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:S68-73.
3. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses* 1994; 43: 231-3.
4. Schulze G. Sleep protects excitatory cortical circuits against oxidative damage. *Med Hypotheses* 2004; 63:203-7.
5. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol* 1995; 45:347-70.
6. Inoué S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav. Brain Res* 1995; 69:91- 6.
7. Gally JA, Edelman GM. Neural reapportionment: an hypothesis to account for the function of sleep. *C R Biol* 2004; 327:721-7.
8. Cirelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Res* 1999; 840:184-93.
9. Hipólido DC y col. Sleep deprivation does not affect indices of necrosis or apoptosis in rat brain. *Int J Neurosci* 2002; 112:155-66.
10. Eiland MM y col. Increases in amino-cupric-silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation. *Brain Res* 2002; 945:1-8.
11. Biswas S, Mishra P, Mallick BN. Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss. *Neuroscience* 2006; 142:315-31.
12. D'Almeida V y col. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport* 1998; 9:2853-6.
13. Singh R, Kiloung J, Singh S, Sharma D. Effect of paradoxical sleep deprivation on oxidative stress parameter in brain regions of adult and old rats. *Biogerontology* 2008.
14. Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport* 2002; 13: 1387-90.
15. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular response to oxidative stress. *Sleep* 2004; 27:27-35.

16. Brandt J y col. Sleep deprivation but not a whisker trim increases nerve growth factor within barrel cortical neurons. *Brain Res* 2001; 898: 105-12.
17. Cirelli C. Cellular consequences of sleep deprivation in the brain. *Sleep Med Rev* 2006; 10:307-21.
18. Montes-Rodríguez y col. Prolonged waking reduces human immunodeficiency virus glycoprotein 120- or tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in the cerebral cortex of rats. *Neurosci. Lett* 2004; 360:133-6.
19. Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:13453-9.
20. Ambrosini MV y col. The sequential hypothesis on sleep function. I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experience. *Physiol Behav* 1988; 43:325-37.
21. Drucker-Colin R. The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav Brain Res* 1995; 69:117-24.
22. Krueger JM, Obál F, Kapás L, Fang J. Brain organization and sleep function. *Behav Brain Res* 1995; 69:177-85.
23. Edelman GM. Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:5520-4.
24. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003; 62:143-50.
25. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep. *Nature* 1983; 302:111-4.
26. Montes-Rodríguez CJ y col. De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos cerebrales. *Rev Neurol* 2006; 43:409-15.
27. McDermott CM y col. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2003; 23:9687-95.
28. Tartar JL y col. Hippocampal synaptic plasticity and spatial learning are impaired in a rat model of sleep fragmentation. *Eur J Neurosci* 2006; 23:2739-48.
29. Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci.* 2000; 20:8607-13
30. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004; 430:78-81.
31. Wilson MA & McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994; 265:676-9.
32. Hoffman KL y col. The upshot of up states in the neocortex: from slow oscillations to memory formation. *J Neurosci* 2007; 27:11838-41
33. Leonard BJ, McNaughton BL, Barnes CA. Suppression of hippocampal synaptic plasticity during slow-wave sleep. *Brain Res* 1987; 425:174-7.
34. Vyazovskiy VV y col. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci* 2008; 11:200-8.
35. Winson J, Abzug C. Gating of neuronal transmission in the hippocampus: efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science* 1977; 196:1223-5

Autor responsable:

Dr. Oscar Prospéro-García

Grupo de Neurociencias, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Apdo. Postal 70-250

México, D.F., 04510

MEXICO

Teléfono: (+52 55) 5623-2509;

Fax: (+52 55) 5623 - 2395

e-mail: opg@sevidor.unam.mx