

## Mecanismos y función del sueño: su importancia clínica

Joan Santamaria

Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona. España.

El sueño es una conducta natural, periódica, transitoria y reversible que consume un tercio de cualquier vida humana y cuyos mecanismos y función todavía no son bien conocidos<sup>1,2</sup>. El sueño es prácticamente universal en el reino animal y parece que es imprescindible para la vida, ya que su privación absoluta, al menos en mamíferos, produce la muerte en una a tres semanas<sup>3</sup>. Durante mucho tiempo el estudio de los trastornos del sueño se ha considerado una materia de escasa importancia en medicina, lo que explica su mínima presencia en los programas de estudio de la carrera o de los de la especialidad de la mayoría de las disciplinas. En los últimos años, sin embargo, se ha producido una auténtica avalancha de conocimientos sobre el sueño y sus trastornos, lo que está comenzando a cambiar esta percepción en la sociedad y los propios médicos hasta hacer que aquella situación de escasa relevancia no esté ya justificada. En esta conferencia intentaré dar una visión actual sobre los mecanismos y la función del sueño y citaré, como ejemplo, qué aporta en la práctica el estudio del sueño en algunas enfermedades neurológicas.

### Mecanismos del sueño

En la regulación del sueño influyen mecanismos homeostáticos y circadianos, pero también tienen importancia la edad y los factores individuales<sup>4,5</sup>. Los mecanismos homeostáticos tienden a mantener un equilibrio interno, de manera que a más horas pasadas en situación de vigilia mayor es la necesidad de dormir, y a más horas durmiendo, menos intensa es. Esta necesidad de dormir parece estar mediada por sustancias como la adenosina (pero también la interleucina 1, la prostaglandina D<sub>2</sub>, el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] o el factor de liberación de hormona de crecimiento [GHRH])<sup>6,7</sup>, que se acumula en el cerebro de forma proporcional al tiempo pasado en vigilia como resultado del metabolismo cerebral o por otros mecanismos, y cuya presencia en el espacio extracelular del hipotálamo anterior o en el espacio subaracnoideo cercano<sup>7,8</sup> es capaz de activar las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) del hipotálamo, dando paso al sueño. El sueño se regula también de forma circadiana; es decir, aunque en un momento concreto el tiempo pasado despierto sea el mismo, la necesidad de dormir varía según cuál sea la hora del día, siendo máxima, en una persona con horario diurno, alrededor de las 3.00-4.00 de la madrugada (y en menor medida hacia las 14.00-15.00) y mínima hacia las 20.00. El sustrato anatómico

principal del sistema circadiano está en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y la actividad rítmica de este núcleo se genera intraneuronalmente<sup>9</sup> gracias a un circuito de alimentación retrógrada y anterógrada entre la transcripción y subsecuente traslación a proteínas de una serie de genes (*Per*, *Cry*, *Clock*, *B-mal 1*). Este proceso dura alrededor de 24 h y un sistema similar se encuentra por la escala animal, empezando por la mosca de la fruta y acabando en los humanos. El ritmo endógeno puede ser modulado por diversos estímulos externos, el más importante de los cuales es la luz ambiental, pero también la melatonina<sup>4</sup>. Aparte de los factores homeostáticos y circadianos, la edad es otro factor importante en la organización del sueño: un recién nacido duerme alrededor de 18 h al día, con un alto porcentaje de sueño REM, y lo hace además en múltiples fragmentos, que se van consolidando durante la noche y desapareciendo durante el día a medida que va madurando. A partir de la edad adulta el sueño tiende a concentrarse sobre todo en un episodio nocturno de 7-8 h, y en la tercera edad el sueño nocturno está más fragmentado y contiene menos proporción de sueño lento. También son esenciales las diferencias interindividuales que hacen que unas personas precisen dormir más o menos horas que otras.

### Fenómenos clínicos durante el sueño

#### Inicio del sueño

Hay una serie de conductas que facilitan la aparición del sueño, y otras que lo evitan. La búsqueda de un lugar tranquilo, protegido, con baja estimulación lumínica y sonora es una conducta habitual en muchas especies animales, incluida la humana. Por el contrario, el estrés, el miedo, un lugar de descanso extraño, el dolor, la actividad física desmesurada o la toma de sustancias estimulantes pueden retrasarlo. El mejor indicador del momento de iniciar el sueño es la sensación subjetiva de somnolencia, una experiencia cuyo sustrato fisiológico no es bien conocido. La somnolencia usualmente se acompaña de signos externos visibles, como la disminución de motilidad (en adultos; en niños puede ser la presencia de hiperactividad), la disminución de parpadeo espontáneo, el bostezo –no siempre indicador de somnolencia–, la regularidad en la respiración, la dificultad para mantener los ojos abiertos, el aumento de la temperatura en las manos y los pies<sup>10</sup> y la disminución de reactividad a estímulos externos. Si al poco de haberse dormido se despierta a la persona, la sensación subjetiva de haber dormido no está presente de forma constante hasta que al menos se ha dormido 8-10 min<sup>11</sup>. Periodos más cortos de sueño no siempre son percibidos como sueño por el sujeto, lo que puede hacer que algunos pacientes con hipersomnolencia diurna infravaloren su problema.

Correspondencia: Dr. J. Santamaria.  
Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Conferencia celebrada el 23-1-2003 en el Hospital Clínic de Barcelona.

### Sueño establecido

La conducta de una persona adulta dormida se caracteriza, la mayor parte del tiempo, por respiración regular e inactividad motora sólo interrumpida por cambios en la postura, aproximadamente cada 20 min, que presumiblemente protegen al organismo de los efectos lesivos del decúbito prolongado sin alterar la continuidad del sueño más que brevemente. Estos cambios posturales son mucho más difíciles de realizar en pacientes con enfermedades que limiten la movilidad (p. ej., enfermedad de Parkinson avanzada, artritis, etc.), y ello contribuye a romper la continuidad del sueño. La presencia de algunos despertares durante el sueño es un fenómeno normal y variable en número según la edad de la persona (mínimos en la infancia, ocasionales en el adulto joven, más frecuentes en el anciano) y circunstancias diversas. Toda una serie de conductas puede aparecer durante el sueño ocasionalmente en personas normales y no precisa una evaluación especial si son poco frecuentes o lesivas para el sujeto o el acompañante, como la somnolencia, las pesadillas ocasionales, la parálisis de sueño aislada, el ronquido moderado sin apneas ni somnolencia diurna o los movimientos ocasionales de las extremidades, entre otros.

### Sueños

Del contenido mental durante el sueño la mayoría de las personas no recuerda mucho. Sin embargo, periódicamente, por razones no muy claras pero que probablemente tienen que ver en parte con la interrupción de la continuidad del sueño, recordamos haber soñado. Por ejemplo, los pacientes con apneas de sueño recuerdan más frecuentemente haber soñado cuando duermen mal por las apneas que después de instaurar un tratamiento efectivo con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasal. El contenido de los sueños que se recuerdan espontáneamente suele ser particularmente abigarrado, ilógico pero al mismo tiempo vívido y bastante emotivo, lo que no implica que todos los sueños sean iguales. De hecho, cuando se despierta sistemáticamente durante el sueño REM a voluntarios sanos, la mayoría de sus sueños son rutinarios y emotivamente neutros<sup>12</sup>. Aunque se presume que todas las personas sueñan cada noche varias veces (y si no lo recuerdan es porque no se les ha despertado en el momento adecuado del sueño REM), ello no siempre es así. Una de las hipótesis más atractivas sobre el origen de los sueños es que constituyen la parte consciente de los procesos de reproducción neuronal de las memorias de la vigilia que ocurre durante el sueño, pero percibidos por un cerebro parcialmente desactivado<sup>13</sup>.

### Despertar

En general, en un adulto el episodio principal de sueño finaliza espontáneamente tras unas 7-8 h. En algunas personas la transición del sueño a la vigilia sólo se produce pasando por un período de lentitud psicomotora y de «inercia de sueño» que tarda un cierto tiempo en desaparecer. Se desconocen las bases biológicas de la sensación de descanso y alerta que ocurre tras haber dormido bien.

### Fases de sueño

Aunque externamente la conducta del individuo dormido es muy similar durante todo el período de sueño, el cerebro sufre una importante serie de cambios que se puede reconocer mediante técnicas electrofisiológicas, como el polisomnograma.

El registro de la actividad en el electroencefalograma (EEG), de los movimientos oculares y del electromiograma (EMG) del mentón durante el período de sueño se conoce como polisomnograma y permite delimitar diversos patrones electrofisiológicos conocidos como fases o estadios de sueño que han demostrado ser clínicamente relevantes<sup>1</sup>. Durante el adormecimiento y el sueño superficial en el EEG se registra primero (fase I) actividad a 4-7 Hz difusa, de amplitud moderada, y después (fase II) los husos de sueño (el marcador electrofisiológico de la interrupción en el tálamo de la transmisión sensorial desde el exterior a la corteza) y los complejos K. Los movimientos oculares son lentos, habitualmente horizontales y desconjugados, de mayor amplitud en la fase I que en la II, y el tono muscular en el mentón está conservado. Estas dos fases se presentan al inicio del sueño y tras unos 20-30 min, y a medida que la profundidad del sueño aumenta, se registran las fases III y IV, donde la actividad EEG consiste en ondas delta (a 1-3 Hz) de amplitud elevada, que ocupan al menos el 20% (fase III) o el 50% (fase IV) del tiempo registrado. En estas fases no hay movimientos oculares perceptibles y el tono muscular, aunque disminuido, continúa presente. Aproximadamente 90 min tras el inicio del sueño aparece el sueño REM, caracterizado por un EEG de baja a moderada amplitud con frecuencias de 3-7 Hz, más similar al estadio I o la vigilia que a las fases II, III o IV, con movimientos oculares rápidos similares a los de una persona despierta, pero con atonía electromiográfica completa en todos los músculos voluntarios, excepto el diafragma. La respiración, el ritmo cardíaco y la presión arterial son regulares en las fases I a IV, pero se hacen irregulares en intensidad y frecuencia en la fase REM. Además, el control de la temperatura, que es homeotermo en vigilia y en las fases I a IV, se hace poiquilotermo en REM. Los sueños más vívidos y de contenido abigarrado e irreal se producen en la fase REM, mientras que en las fases II a IV son más simples, con contenido más parecido a la vigilia y de menor duración<sup>1</sup>. Debido a estas diferencias tan llamativas, el sueño se suele dividir en dos tipos básicos: sueño REM, que representa un 20-25% de la noche, y sueño no REM (NREM), que incluye los estadios I, II, III y IV. Las fases III y IV se suelen designar a veces como sueño delta, sueño profundo NREM o sueño de ondas lentas. Un adulto joven presenta un ciclo completo NREM-REM cada 90 min, y en una noche normal se registran unos 5 ciclos de sueño, con mayor presencia de sueño profundo NREM al principio de la noche y de fases II y REM al final. Se desconocen las bases fisiológicas que determinan esta oscilación de fases de sueño y su repetición cíclica a lo largo del sueño.

### Cambios en el flujo y metabolismo cerebral: estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET)

Las descripciones electrofisiológicas del sueño REM y NREM parecen implicar que es todo el cerebro el que se encuentra de manera uniforme en un estado de actividad u otro, sin variaciones regionales. Sin embargo, estudios con PET han demostrado diferencias sustanciales entre las áreas cerebrales en cada estadio<sup>14,15</sup>. En el sueño NREM se produce una profunda hipoactividad cerebral, pero con algunas diferencias: las áreas sensoriales primarias parecen mantener mayor actividad que el resto, mientras que las áreas de córtex heteromodal o de asociación son las que sufren la desactivación más importante. En el sueño REM, en cambio, hay una activación intensa de la amígdala, el hipocampo y el córtex frontal parasagital (*girus zinguli*), es decir, las áreas cerebrales implicadas en la memoria y las emociones, así como en el tegmento pontino, el tálamo y,

TABLA 1

**Estadios de sueño y actividad fisiológica**

	Vigilia	Sueño NREM	Sueño REM
EEG	Rápido, bajo voltaje	Lento, alto voltaje	Rápido, bajo voltaje
Movimientos oculares	Rápidos, de fijación	Lentos, infrecuentes	Rápidos
Tono muscular	Elevado	Moderado	Ausente
LDT/PPT	Actividad alta	Baja	Máxima
LC/DR/TM	Actividad máxima	Baja	Inactividad
VLPO	Inactivo	Actividad alta	Actividad alta
Hipocretina	Máxima actividad	Inactivo (?)	Inactivo (?)

EEG: electroencefalograma; REM: *rapid eye movements*; NREM: no REM; LDT: núcleo laterodorsal del tegmento; PPT: núcleo pedunculopontino del tegmento (acetilcolina); LC: núcleo del *locus coeruleus* (noradrenalina); DR: núcleo dorsal del rafe (serotonina); TM: núcleo tuberomamilar (histamina); VLPO: núcleo preóptico ventrolateral (GABA, galanina). Modificada de Saper CF et al<sup>17</sup>.

en menor grado, el córtex de asociación visual unimodal; por el contrario, continúan profundamente desactivadas las áreas de córtex asociativo, lo que puede constituir la base del contenido irreal, emotivo e ilógico de los sueños en fase REM<sup>16</sup>.

**Regulación de los cambios entre vigilia y sueño**

Los mecanismos homeostáticos y circadianos que modulan la vigilia y el sueño tienen una acción lenta, acumulativa y continuada, pero los cambios de estado entre la vigilia y el sueño y entre el sueño y la vigilia suelen ser bastante más rápidos, gracias a una serie de complejos mecanismos neuronales<sup>17</sup>. Una de las áreas cerebrales más implicadas en su regulación es el hipotálamo, pero el tronco cerebral y el tálamo son también básicos. El núcleo VLPO, un grupo nuclear situado en la base del cerebro, justo lateral al quiasma, en el hipotálamo lateral anterior, parece ser el responsable de iniciar el sueño: esta zona (y sus alrededores) es el único lugar del cerebro donde se incrementa la actividad neuronal tanto en el momento de iniciar el sueño como después, mientras que está inactiva en vigilia. Las neuronas del complejo nuclear VLPO son inhibitorias, utilizan GABA y galanina como neurotransmisores y están conectadas directa o indirectamente de forma recíproca<sup>17</sup> con los principales núcleos del tronco, cerebro anterior basal (*basal forebrain* [BF]) e hipotálamo implicados en el mantenimiento de la vigilia: *locus coeruleus*, rafe dorsal, tuberomamilar, núcleos colinérgicos del BF y del tegmento pedunculopontino y laterodorsal (PPT/LDT) y probablemente hipocretinérgico. Todos estos grupos nucleares, cada uno con un sistema neurotransmisor específico (noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina e hipocretina, respectivamente), tienen una importante actividad característicamente en vigilia, la disminuyen al pasar al sueño NREM y llegan al mínimo durante el sueño REM (con la excepción notable de los núcleos colinérgicos BF y PPT/LDT, que presentan de nuevo una gran actividad en la fase REM) (tabla 1). El tegmento de la protuberancia contiene las estructuras críticas para la generación del sueño REM<sup>4</sup>, pero otras estructuras, como la parte adyacente al núcleo VLPO del hipotálamo, también modulan su aparición<sup>17</sup>. Durante el sueño REM se produce una inhibición máxima de los sistemas aminérgicos (*locus coeruleus* y rafe dorsal) del tronco, junto con una gran actividad en el sistema colinérgico (PPT/LDT). El progresivo silenciamiento monoaminérgico que ocurre poco antes y durante el sueño REM desinhibe los núcleos colinérgicos y da lugar, por un lado, a la activación de un sistema inhibitorio del tono muscular en la formación reticular bulbar que produce la parálisis

de la musculatura estriada voluntaria (excepto el diafragma), y otro, a la activación talamocortical con desincronización del EEG y descargas pontogeniculooccipitales (PGO waves) asociadas a los movimientos oculares rápidos típicos de esta fase. El área esencial que desencadena y coordina todos los componentes del sueño REM parece estar en la parte anterior del núcleo *reticularis pontis oralis*<sup>18</sup>.

El sistema hipocretina/orexina es un sistema neurotransmisor excitatorio recientemente descubierto, cuyas neuronas se localizan en el hipotálamo posterior, cerca del fórnix, y conectan con los principales núcleos implicados en el control del sueño y la vigilia, así como con la corteza cerebral<sup>19</sup>. Su función parece ser la de estabilizar el sistema de cambio de estado<sup>17</sup>. La destrucción de estas neuronas y la disminución en la transmisión hipocretinérgica son la causa de la mayoría de los casos de narcolepsia humana.

**¿Para qué dormimos?**

A pesar del rápido avance en los conocimientos sobre cómo se genera y mantiene el sueño, no hay una respuesta clara a esta pregunta y sí, en cambio, diversas hipótesis, no excluyentes entre sí, que señalan funciones fisiológicas que el sueño favorece o permite y que se modifican o suprimen tras su privación como, por ejemplo<sup>20</sup>: a) conservación de energía; b) termorregulación cerebral; c) detoxificación cerebral; d) «restauración» tisular, y e) memoria y aprendizaje. Los experimentos de privación de sueño en cobaya<sup>3</sup> demuestran que la privación total de sueño produce la muerte del animal en 11-32 días. La privación produce un debilitamiento progresivo del animal, con pérdida de la capa de pelo que lo recubre, lesiones ulceradas en las patas, incremento de un 80-100% de la ingesta calórica junto con una pérdida de peso moderada (20%) y una disminución de la  $T_b$ . Además, hay un gran aumento del consumo energético inexplicable por la vigilia mantenida y una disminución de la temperatura corporal a partir de la mitad del experimento. Estos cambios indican que el sueño tiene una función conservadora de la energía: su privación produce una pérdida de calor excesiva, lo que ocasiona un incremento del consumo energético para mantener la temperatura corporal. En humanos existen también cambios significativos en la temperatura corporal al inicio y a lo largo del sueño<sup>8,10</sup>, produciéndose un enfriamiento del cuerpo a medida que progresa el sueño. Además, se ha descrito que la privación del 50% del sueño durante 6 días produce una disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución de la tirotrópina y aumento excesivo de las concentraciones de cortisol al atardecer, así como de la actividad simpática<sup>21</sup>. Sin embargo, no se han descrito casos de muerte por privación de sueño en humanos. Por otro lado, la acumulación de sustancias depresoras de la actividad neuronal, como la adenosina, durante la vigilia y su disminución tras el sueño, podrían dar base a una función detoxificadora/energizante del sueño. Finalmente, los efectos del sueño sobre el aprendizaje y la memoria son muy llamativos y en los últimos años se ha producido una explosión de publicaciones sobre el tema. El sueño parece implicado en la consolidación de la memoria de entrenamiento (p. ej., aprender a tocar un instrumento, a manejar una máquina, etc.), en especial el sueño REM. Así, si se permite dormir tras un período de entrenamiento en vigilia, el sujeto mejora significativamente su rendimiento, mientras que ello no ocurre si el sujeto se mantiene despierto o si se le deja dormir pero se le priva del sueño REM<sup>22</sup>. La presencia durante el sueño, en diversas regiones cerebrales, de patrones de actividad neuronal claramente similares (aunque no idénticos) a los que ocurren durante la realiza-

ción de actividades en vigilia<sup>13,20</sup>, tanto en sueño REM como NREM, apunta a que durmiendo se rememoran o «repasan» patrones de actividad neuronal ocurridos durante la vigilia. Ello ayudaría a consolidar los efectos de las experiencias en vigilia sobre los circuitos neuronales, lo que favorecería el aprendizaje.

En la práctica clínica, la privación de sueño causa somnolencia y disminución del rendimiento psicomotor (capacidad verbal, capacidad de razonar de forma prudente, no rutinaria, novedosa y provechosa)<sup>23,24</sup>, y en médicos residentes después de una guardia se ha demostrado un incremento de depresión y accidentes de tráfico, entre otros<sup>25</sup>. Aunque la impresión subjetiva de lentitud y falta de claridad mental es frecuente tras no haber dormido, sobre todo cuando nos enfrentamos a una situación novedosa y compleja, y hay una serie de estudios que apuntan hacia un aumento de los errores de médicos privados de sueño<sup>26</sup>, no se ha demostrado de forma incontestable que ello se produzca, si bien puede ser debido a la dificultad para medir el fenómeno.

### Importancia clínica del sueño y sus trastornos

Hay una serie de entidades cuyo síntoma principal es la alteración del sueño. El insomnio y las apneas de sueño son algunos de los trastornos de sueño más frecuentes y cada vez más conocidos tanto por médicos como por la población general, mientras que la narcolepsia y algunas parasomnias (trastornos de conducta durante el sueño) todavía son relativamente ignoradas. Las consecuencias cardiovasculares de las apneas de sueño y los accidentes laborales o de tráfico en pacientes con hipersomnia son algunos de los aspectos con más repercusión social de estas enfermedades<sup>27</sup>. Además, el sueño puede producir también cambios relevantes en los síntomas de la enfermedad «diurna», o viceversa, la enfermedad de base o su tratamiento pueden impedir la aparición de un sueño reparador y ocasionar más malestar y sufrimiento al paciente. Todas estas situaciones pueden tener relevancia clínica. Una descripción más completa puede encontrarse en algunos textos de referencia<sup>27</sup>. En esta charla voy a comentar sólo algunas enfermedades en la esfera neurológica en las que el estudio del sueño se ha demostrado importante.

#### *Apneas de sueño y accidente vascular cerebral agudo*

Es conocida la asociación de infarto cerebral con hipertensión arterial, diabetes, cardiopatías y otros factores de riesgo vascular, y los médicos buscan activamente dichas entidades en estos pacientes para encontrar la causa del accidente vascular cerebral (AVC), corregir en lo posible sus efectos y prevenir futuros episodios. Sin embargo, no es tan conocida la frecuente asociación de apneas de sueño y AVC, tanto en la historia clínica previa al ictus como durante su período agudo<sup>28</sup>, que se ha descrito en alrededor de la mitad de los pacientes o más<sup>29</sup>. Si las apneas de sueño se presentan durante la primera y siguientes noches del infarto cerebral, el tejido cerebral isquémico pero aún no necrosado (área de penumbra) podría sufrir un daño adicional. En un estudio de 50 pacientes con AVC isquémico supratentorial a los que practicamos un estudio polisomnográfico la primera noche tras el ictus<sup>29</sup> pudimos comprobar lo siguiente<sup>29</sup>: a) las apneas de sueño son frecuentes, con un 62% de los pacientes con más de 10 apneas por hora de sueño y un 40% con más de 30/h; b) era más probable que los pacientes con más apneas hubieran sufrido el AVC durante las horas de sueño que los que tenían menos apneas (< 25/h); esto hace pensar que tener apneas de sueño es un factor de riesgo

para presentar AVC durante el sueño, probablemente debido a los cambios hemodinámicos que ocurren como consecuencia de las apneas, y c) los pacientes con mayor número de apneas experimentaron un mayor empeoramiento neurológico durante los primeros días tras el AVC, aunque a largo plazo esta diferencia no se mantuvo.

Estos hallazgos apuntan a que las apneas de sueño en los pacientes con AVC son frecuentes, pueden desencadenar el AVC durante el sueño y hacer que el paciente empeore más rápidamente los primeros días tras el ictus. Todo ello requiere un cambio de actitud del médico respecto a estos problemas, dado que son identificables y tratables.

#### *Narcolepsia*

Es una enfermedad descrita hace más de cien años, tenida como excepcional durante mucho tiempo, que se ha demostrado que no es tan rara como se creía (prevalencia de 1/2.000) y está muy asociada al HLA-DQB1\*0602<sup>30</sup>. Sus síntomas clásicos son la hipersomnolencia diurna, continua y con empeoramientos puntuales, los ataques de debilidad muscular con las emociones (cataplejía), patognomónicos de la entidad, y la parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas, menos frecuentes y específicas. Un síntoma menos conocido es la alteración del sueño nocturno, con fragmentación a veces acusada que puede ser muy molesta para el paciente<sup>30</sup>. El descubrimiento del sistema hipocretina/orexina y su implicación en la narcolepsia canina, murina y humana son uno de los hitos de la investigación científica reciente<sup>31-33</sup>. La determinación de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con narcolepsia es factible y útil, en especial cuando los síntomas clásicos son poco claros, el paciente está recibiendo un tratamiento que puede alterar el resultado de las pruebas incruentas tradicionales (test de latencias múltiples de sueño) y en los casos de hipersomnia idiopática<sup>30</sup>. El hallazgo de fármacos agonistas del receptor de hipocretina puede significar un avance sin precedentes en el tratamiento de esta enfermedad.

#### *Alteraciones del sueño en los parkinsonismos*

En la atrofia multisistémica, caracterizada por combinaciones diversas de parkinsonismo, diautonomía, síndrome cerebeloso o piramidal, los síntomas diurnos son tan llamativos que se ha hecho poco caso de los problemas de sueño que estos pacientes presentan. Sin embargo, estos problemas son importantes y frecuentes. Uno de ellos es la presencia de estridor nocturno, debido a la parálisis uni o bilateral del músculo abductor de las cuerdas vocales (el músculo cricoaritenoides), que se afecta de forma acentuada en esta enfermedad<sup>34</sup>. El estridor, además, impone una mayor dificultad respiratoria para el paciente, puede asociarse a apneas y desaturaciones de hemoglobina y probablemente constituye un factor de riesgo para su vida. El tratamiento convencional consiste en la traqueostomía, con los problemas que ello representa. Nosotros hemos podido demostrar, en cambio, que la administración de CPAP nasal, a presiones similares a las utilizadas en el tratamiento de las apneas de sueño, elimina el estridor y produce una mejoría del sueño del paciente (y de sus familiares)<sup>35</sup>.

Otro de los problemas frecuentes en los enfermos con parkinsonismos, tanto en la atrofia multisistémica como en la enfermedad de Parkinson, es la presencia de un trastorno de conducta durante el sueño REM, ya que ocurre probablemente en cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson y casi en el 90-95% de los casos de atrofia multisistémica. A pesar de ello, hasta hace unos años nadie parecía haber reparado en este problema. Esta

parasomnia, que puede aparecer también de forma idiopática o durante el tratamiento con fármacos como el bisoprolol<sup>36</sup>, consiste en la aparición durante el sueño, a partir de los 50-60 años, de movimientos vigorosos, sacudidas, golpes, vocalizaciones o gritos asociados a sueños con contenido muchas veces violento y que puede producir lesiones al paciente o al acompañante. Ocurre durante el sueño REM y se diagnostica mediante polisomnografía. El tratamiento más efectivo es el clonazepam<sup>37</sup>.

**Prof. Josep Terés.** ¿Se puede establecer un límite preciso entre el trastorno de conducta durante el sueño REM y los movimientos, o incluso el hablar, durante el sueño que algunas personas aparentemente sanas presentan? Por otra parte, ¿cuál es la diferencia entre el sonambulismo y este trastorno?

**Dr. J. Santamaria.** Probablemente se trate de una cuestión del grado de intensidad de todo ello. Ante todo hay que tener en cuenta que moverse algo de manera suave o para cambiar de posición, o hablar un poco durante el sueño, se considera normal. Ahora bien, cuando los brazos se apartan de forma brusca y vigorosa del cuerpo, se golpean o tiran cosas de la mesita de noche, se proyecta la pierna, se sufre caídas o se grita, se habla fuerte o se discute en sueños, probablemente se trate de algo anormal. El sonambulismo se diferencia porque comienza sobre todo en la infancia, o menos frecuentemente, en la adolescencia o edad adulta joven, y porque ocurre en el sueño NREM, mientras que el trastorno de conducta del sueño REM aparece en general después de los 50 años.

**Dr. Jordi Casademont.** Algunos enfermos encamados durante días refieren que duermen menos; ¿existe algún tipo de relación entre el grado de actividad física y la necesidad de un mayor número de horas de sueño?

**Dr. J. Santamaria.** En principio no debería haber una gran diferencia, aunque se ha descrito que pacientes con lesiones medulares altas, y por tanto con menor movilidad, duermen peor durante la noche que aquellos con lesiones más bajas. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que las personas con mayor sedentarismo pueden utilizar horas del día para dormir y disminuir las necesidades de sueño durante la noche, ya que no se los ha seguido durante las 24 h.

**Dr. J. Casademont.** ¿Existe alguna relación entre el sueño y la hipnosis?

**Dr. J. Santamaria.** La hipnosis es un estado diferente. La persona hipnotizada no está durmiendo, y se puede poner claramente de manifiesto con el EEG, el cual evidencia un ritmo alfa difuso.

**Dr. Joaquim Fernández-Solá.** ¿Qué papel desempeña la melatonina en la modificación del sueño?

**Dr. J. Santamaria.** La excesiva popularidad que ha alcanzado la melatonina podría hacer creer que quizá no tiene demasiado efecto real. Sin embargo, está claramente demostrado que la melatonina, según el momento del ciclo circadiano en que se administre, tiene efectos claros sobre el reloj biológico del organismo: administrada al final del día, adelanta el ciclo vigilia-sueño, mientras que al inicio del día lo atrasa, justo los efectos contrarios a los de la luz. La melatonina se ha demostrado útil en el *jet-lag*, así como en personas con ceguera absoluta, desprovistos de las influencias sincronizadoras de la luz.

**Dra. Montserrat Tusset.** ¿Qué opina del tratamiento de la narcolepsia con gammahidroxibutirato?

**Dr. J. Santamaria.** El tratamiento clásico de la narcolepsia se basa en estimulantes para combatir la somnolencia y antidepresivos (los más potentes son los clásicos) para la cataplejía. El gammahidroxibutirato («éxtasis líquido») es también eficaz en la narcolepsia al mejorar el sueño nocturno, frecuentemente alterado en estos pacientes, y la cataplejía. Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, pero es probable que se deba a que es un metabolito del GABA, un neurotransmisor cerebral.

**Dr. Josep M. Grau.** ¿Cuál es su opinión sobre la capacidad de adaptación de las personas a un horario nocturno o cambiante?

**Dr. J. Santamaria.** Es variable según las personas y parece claro que la capacidad de adaptación, en general, disminuye con la edad. La realidad de la vida moderna, que nos permite tener luz potente a cualquier hora, viajar grandes distancias en pocas horas o trabajar en turnos, impone condiciones nuevas al organismo, para las que probablemente los mecanismos circadianos que controlan el sueño no están diseñados. Mientras no podamos sustraernos a su control biológico, hay que intentar evitar en lo posible la adopción de horarios de actividad incómodos para el organismo o adaptarse de la mejor manera a ellos. Fuera de esto, no puedo darle una regla clara para todas las situaciones.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrich MS. Sleep medicine. New York: Oxford University Press, 1999.
2. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1994; p. 3-15.
3. Rechtschaffen A, Gilliland MA, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in the rats. Science 1983;221:182-4.
4. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002;3:591-605.
5. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. Nat Neurosci (Suppl) 2002; 5:1071-5.
6. Krueger JM, Obál F, Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. J Sleep Res 1999;8(Suppl 1):53-9.
7. Hayaishi O. Prostaglandin D<sub>2</sub> and sleep - a molecular genetic approach. J Sleep Res 1999;8(Suppl 1):60-4.
8. McGinty D, Szymusiak R. The sleep-wake switch: a neuronal alarm clock. Nature Med 2000;6:510-1.
9. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. Ann Rev Physiol 2001;63:647-76.
10. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirtz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. Nature 1999;401:36-7.
11. Bonnet MH, Moore SE. The threshold of sleep: perception of sleep as a function of time asleep and auditory threshold. Sleep 1982;5:267-76.
12. Cartwright RD. Dreaming in sleep-disordered patients. In: Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. 2nd ed. Boston: Butterworth/Heinemann, 1999; p. 127-34.
13. Stickgold R, Hobson JA, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. Science 2001;294:1052-7.
14. Maquet P, Péters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 1996;383:163-6.
15. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwady F, Carson RE, Varga M, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. Brain 1997;120:1173-97.
16. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R, Kahn D. To dream or not to dream? Relevant data from new neuroimaging and electrophysiological studies. Curr Opin Neurobiol 1998;8:239-44.
17. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends in Neurosciences 2001;24:726-31.
18. Reinoso-Suárez F, De Andrés I, Rodrigo-Angulo M, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. Sleep Med Rev 2001;5:63-77.
19. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998;18:9996-10015.

20. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-52.
21. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.
22. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35: 205-11.
23. Harrison Y, Horne JA. Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *J Sleep Res* 1998;7:95-100.
24. Harrison Y, Horne JA. One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision making. *Organ Behav Hum Decis Process* 1999; 78:128-45.
25. Lamberg L. Long hours, little sleep. Bad medicine for physicians-in-training? *JAMA* 2002;287:303-6.
26. Weinger MB, Ancoli-Israel S. Sleep deprivation and clinical performance. *JAMA* 2002;287:955-7.
27. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. New York: W.B. Saunders Co., 2000.
28. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
29. Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002;58:911-6.
30. Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaria J. Narcolepsia. *Med Clin (Barc)* 2002;119:749-54.
31. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
32. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
33. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GL, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
34. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, Kawamura R, Hayashida T, Tanabe H. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:399-402.
35. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E and the Barcelona Multiple System Atrophy Group. Continuous positive air pressure eliminates stridor in multiple system atrophy. *Lancet* 2000;356:1329-30.
36. Iranzo A, Santamaria J. Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *Am J Med* 1999;107:390-2.
37. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental and neuroscience perspective 16 years after its identification in SLEEP. *Sleep* 2002;15:120-38.