

LAS CONSECUENCIAS DE UNA SOCIEDAD PRIVADA DE SUEÑO

Daniel P. Cardinali.

Investigador Superior, CONICET, Argentina.

Director del Departamento de Docencia e Investigación y Catedrático de Medicina Integrativa, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires.

Correo electrónico: danielcardinali@uca.edu.ar

web: www.daniel-cardinali.blogspot.com

¿Está el hombre contemporáneo privado de sueño?

Nuestro ancestro homínido, el *Homo erectus*, utilizó cuevas como refugio y debe haber comenzado a utilizar el fuego un millón y medio de años atrás. El *Homo sapiens* construyó refugios artificiales protegidos de los rayos del sol unos 45 000 años atrás y fabricó lámparas que le permitieron extender al periodo diario de iluminación unos 28 000 años atrás. En los últimos 200 años los seres humanos hemos desarrollado lámparas eficientes y fuentes baratas de energía para hacerlas funcionar. Más y más el hombre ha podido controlar su ambiente luminoso. Así, desde el advenimiento de la energía barata y accesible, hemos usado la luz artificial para extender nuestro periodo de vigilia a horas de la noche. Sin embargo, desde el instante en que debimos adherir a un régimen de noche artificialmente corta y a menos horas de sueño, la calidad de nuestro sueño ha cambiado sustancialmente. En estas circunstancias caemos en el sueño tan pronto cerramos nuestros ojos, y el sueño persiste sin interrupción hasta el momento de levantarse. Aunque tenemos la tendencia de considerar a este sueño como “normal”, no es el sueño que ha vivido nuestra especie hasta hace unas pocas generaciones. Debe notarse que existe una verificable privación de sueño en el hombre contemporáneo.

En un trabajo en áreas urbanas de Buenos Aires, San Pablo y Ciudad de México hemos podido verificar en cuanto a la calidad de sueño lo siguiente: a) 65% de la población, independiente de la edad, reportó haber experimentado trastornos del sueño en los últimos 12 meses; (b) 40 % de estos trastornos fueron identificados como moderados a graves; (c) ante la pregunta sobre las horas efectivamente dormidas y las deseadas se detectó una brecha de sueño de unas 2 horas. Tampoco en este caso hubo diferenciación por edades.

Estas observaciones coinciden con estudios controlados en voluntarios mantenidos en noches que remedan las naturales en su longitud, y sin acceso a iluminación artificial. Estos estudios indican periodos de sueño de 8-9 horas/noche, lo que es considerablemente mayor que lo que dormimos la mayoría de los seres humanos hoy. Como se ve, coincide con la brecha de sueño de esta y otras encuestas en distintas regiones del Globo.

Una complicación adicional se ha agregado con la explosión de Internet. El transcurrir una parte de sus noches ante pantallas de monitores produce por lo menos dos fenómenos de trascendencia para los ritmos de sueño vigilia: (a) exploran al periodo natural de sueño reduciéndolo a niveles de peligro; (b) agregan un factor disturbador: la luz del monitor en ese momento del periodo circadiano produce retardos de fase del reloj biológico, con un sueño más tardío en las noches subsiguientes (Figura 1).

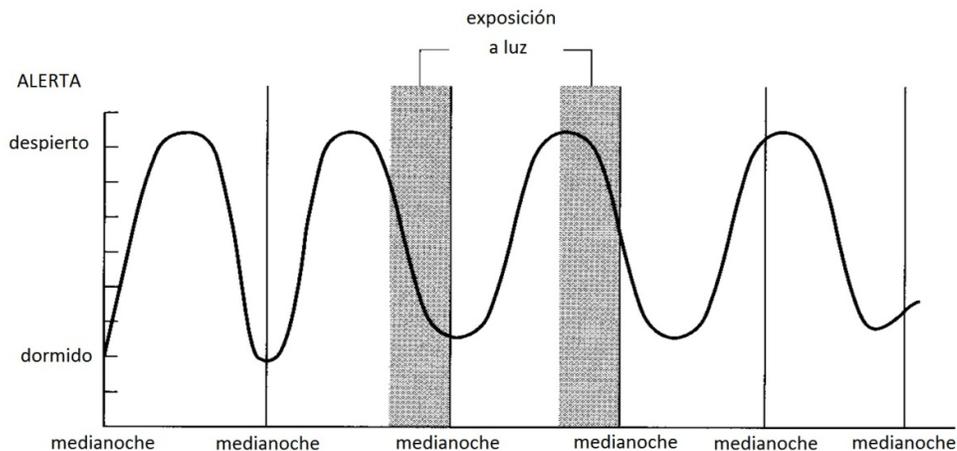


Figura 1. La exposición a luz brillante en la primera parte de la noche retrasa el comienzo del sueño las noches subsiguientes.

Es decir, que en los últimos 200 años, un instante sólo en la escala de la evolución, hemos cambiado tan radicalmente nuestro medio ambiente que carecemos ya de un diseño fisiológico a la altura de las circunstancias. Puede afirmarse que nuestro cuerpo está diseñado para un mundo que ya no existe: ¿Cuándo dialogo simultáneamente con otros seres humanos en Sidney, Ciudad del Cabo y Tokio, en qué horario realmente estoy?

Esta falta de relación entre nuestra fisiología y los requerimientos de la globalización está ejemplificada por las dificultades que experimentamos al programar nuestro sueño y vigilia, independientemente de la hora del día. En lugar de relacionarse a factores externos, el ritmo de sueño-vigilia está regulado por un marcapasos interno, o "reloj biológico". La existencia de dicho reloj biológico se demuestra en situaciones de aislamiento. En ausencia de señales temporales ambientales (un reloj, ruidos, TV, etc.) el ritmo sueño-vigilia aún persiste, con una distribución de aproximadamente 2/3 del día en vigilia y 1/3 de sueño. La principal diferencia es que en aislamiento el ritmo ya no es exactamente de 24 h, sino que pasa a ser de unas 25 horas. Se trata de un ritmo "circadiano" (de "circa", alrededor, de 24 h) (Figura 2).

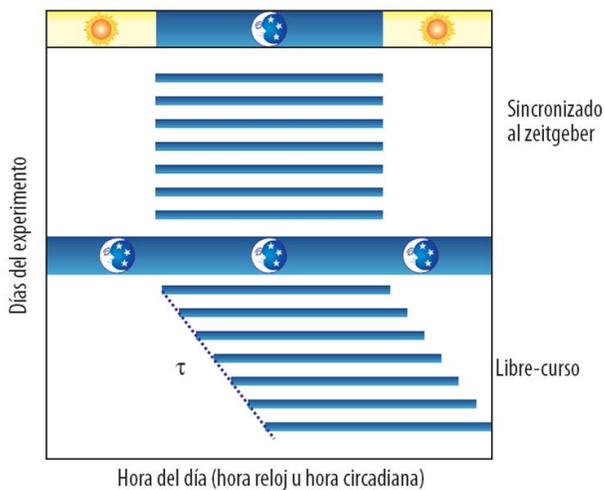


Figura 2. Un hámster en oscuridad permanente seguirá manifestando su actividad en su noche biológica de un ritmo cercano pero no exactamente de 24 horas.

Está hoy establecido que los mecanismos del reloj son genómicos y en los últimos años ha habido un tremendo progreso en la elucidación de las bases moleculares del reloj circadiano. Existen ritmos circadianos en la expresión de genes en todo el reino animal y vegetal y a cada nivel de organización. Como existe una homología notable entre los genes involucrados desde la *Drosophila* hasta los seres humanos puede decirse que estos genes hablan un "idioma común", tan común como el del código genético (Figura 3).

En los organismos pluricelulares la expresión genómica circadiana individual de cada célula requiere ser sincronizada por una estructura jerárquicamente superior a fin de dar origen a los distintos ritmos circadianos. En los mamíferos existe evidencia de que una región del hipotálamo anterior, los núcleos supraquiasmáticos, constituye el marcapasos central para los ritmos circadianos. Estos núcleos, que contienen unos pocos miles de neuronas en el hombre, tienen la propiedad de generar ritmos de 24 horas aun aislados del resto del cerebro. La integridad de estos núcleos es necesaria para la generación y mantenimiento de los ritmos de 24 horas, así como para su sincronización por los ciclos de luz-oscuridad (Figura 4).

Es decir que si bien las conductas complejas, como el sueño, la vigilia o la alimentación, involucran una gran cantidad de áreas cerebrales funcionando en red, en el caso de los ritmos circadianos la región cerebral participante es única y de volumen insignificante. Remedando a las oligarquías humanas, puede decirse que las "oligarquías neuronales" de los núcleos supraquiasmáticos controlan las oscilaciones genómicas de trillones de células del organismo, monopolizando tanto la información relevante originada en el medio ambiente (la recibida a través del haz retino-hipotalámico) como los medios de comunicación (los sistemas endocrino y nervioso autónomo). En estos mecanismos juega acción preponderante la melatonina, producto de la glándula pineal, que desempeña la función de "código químico de la noche" y que el prototipo de un nuevo tipo de fármacos con acción sobre el aparato circadiano, los cronobióticos (Figura 4). Existen ya en el mercado análogos de la melatonina con esta actividad y una forma de liberación lenta de la melatonina ha sido aprobada para su uso en Europa por la European Medicines Agency (EMA).

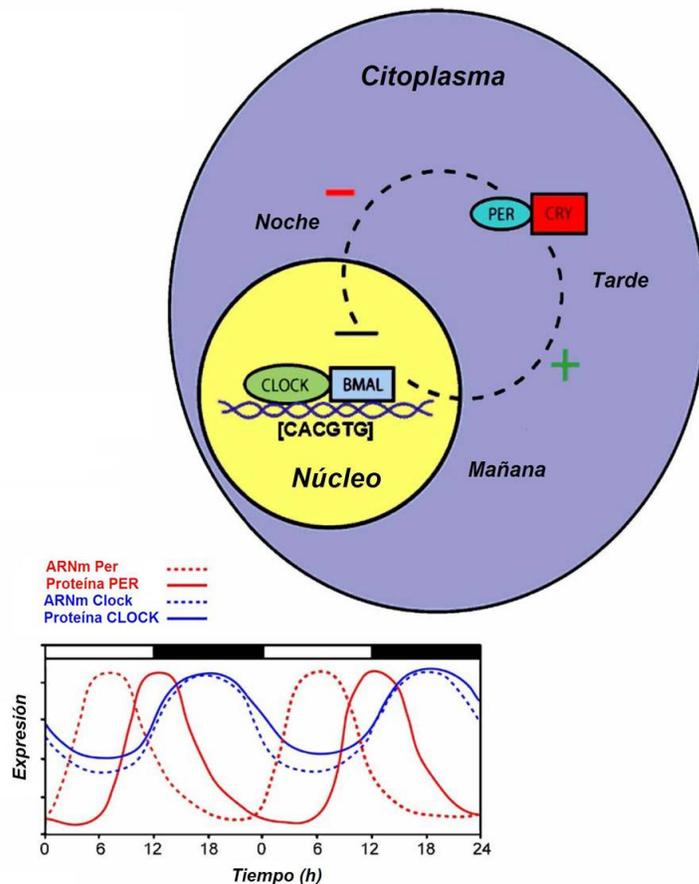


Figura 3. Modelo simplificado de los mecanismos intracelulares circadianos. El proceso comienza cuando las proteínas CLOCK and BMAL1 se dimerizan y desencadenan la transcripción de los genes Per (Per1, Per2, and Per3) and Cry (Cry1 and Cry2). Per y Cry se translocan al citoplasma y se traducen en sus respectivas proteínas, que aumentan a lo largo del día. Cuando las proteínas PER y CRY alcanzan un cierto nivel forman heterodímeros que entran en el núcleo y regulan negativamente la transcripción mediada por CLOCK:BMAL1 de sus propios genes. Este proceso dura aproximadamente 24 hora-.

Expoliar el sueño no es gratuito

Los griegos llamaron al sueño "el hermano de la muerte", porque pensaban que en el hombre dormido el alma abandonaba transitoriamente al cuerpo y vagaba por el mundo; es decir, cesaba la actividad cerebral. Se equivocaban; hoy sabemos que el sueño es un proceso: (a) activo, siendo en muchas regiones cerebrales la actividad mayor que en la vigilia, (b) complejo, compuesto por diferentes estados que se suceden cíclicamente, (c) endógeno, es decir, relativamente independiente de las condiciones externas.

Un error común es identificar al sueño como un fenómeno exclusivo del cerebro. En realidad se trata de un programa fisiológico completo, diferente de la vigilia y que comprende dos estados fisiológicos muy distintos de órganos y sistemas (sueño lento y sueño REM). Es como si viviéramos en 3 cuerpos diferentes (vigilia, sueño lento y sueño REM) que deben necesariamente sucederse en forma armónica para asegurar el estado de salud (Tabla).

La actividad del circuito tálamo-cortical es la determinante de los tres estadios funcionales: vigilia, sueño lento y sueño REM, en que podemos encontrar a la actividad cerebral. Cada uno de estos estadios está caracterizado por el nivel de "compuerta" talámica que deja pasar o no la información sensorial ascendente. La vigilia y el sueño REM se caracterizan por una "compuerta abierta" que deja entrar información sensorial (exteroceptiva en la vigilia, interoceptiva en el sueño REM). En el sueño lento, la compuerta está cerrada y existe mínima entrada de información a la corteza cerebral (Tabla).

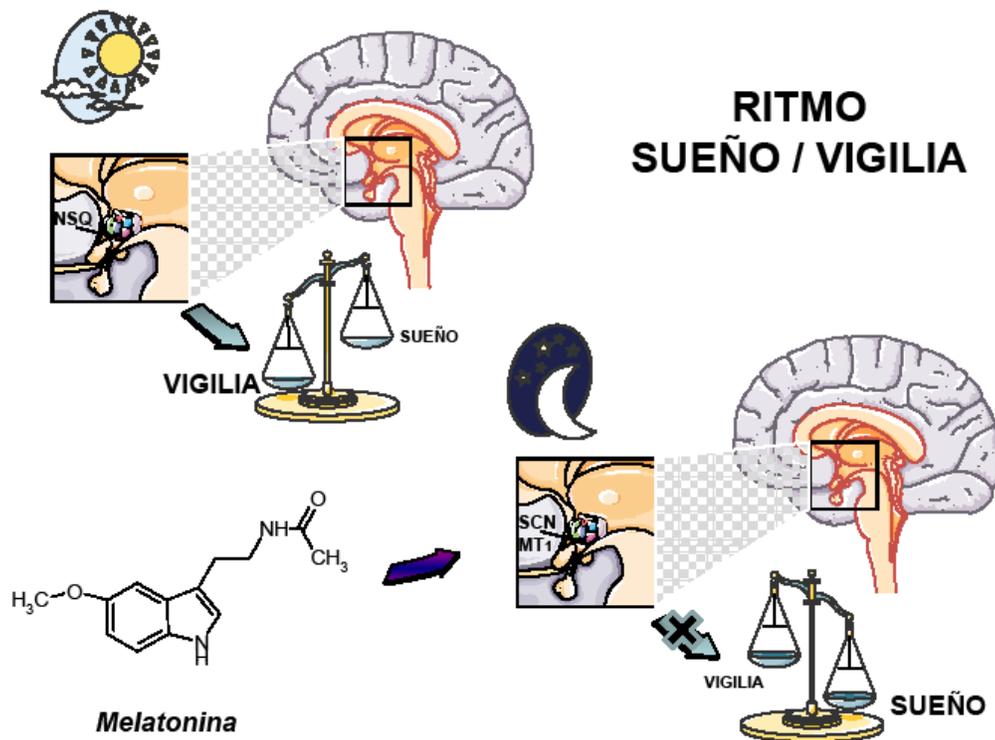


Figure 4. Existen dos mecanismos contrapuestos principales responsables del ritmo sueño/vigilia: (a) Un proceso determinado por la historia previa de sueño y vigilia del individuo. (b) Un proceso controlado por el reloj biológico central ubicado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo; estos núcleos comandan los mecanismos promotores de la vigilia. El cambio brusco en propensión al sueño hacia el final de la tarde se ha denominado “apertura de las puertas del sueño” y coincide con la secreción de la hormona pineal melatonina. La melatonina comienza a liberarse hacia las 18.00-19.00 horas y actúa por medio de receptores MT1 sobre los NSQ reduciendo su actividad eléctrica y, por tanto, su capacidad de mantener la vigilia.

Aunque los procesos de catabolismo y anabolismo son continuos, la función anabólica (de recuperación del trofismo de órganos y tejidos) predomina durante la primera mitad de la noche, así como la secreción de varias hormonas y distintos aspectos de la respuesta inmunológica. Una hormona de máxima trascendencia para el mantenimiento de la función celular y masa muscular como la hormona de crecimiento se secreta sólo cuando el sueño lento alcanza una profundidad adecuada. Cuando el sueño lento se hace superficial, hecho verificable en la gran mayoría de los individuos mayores de 60 años, se suprime la secreción de hormona de crecimiento y se produce la característica disminución de masa muscular (2-4 kg/década) que acompaña a la tercera edad. Existen así evidencias claras sobre la función restauradora del sueño no REM, ya que, cuando hay un incremento de las necesidades metabólicas del organismo, como por ejemplo en la infancia, en la adolescencia o en el embarazo, se observan incrementos concomitantes del sueño lento profundo.

Estimativamente, un hombre de 76 años (la expectativa de vida actual en nuestra sociedad) que duerme unas 8 horas diarias ha vivido 50 años en el estado fisiológico de vigilia, 20 años en sueño lento y 6 años en sueño REM. Sin embargo, debe notarse que habiéndose reducido las horas de sueño en un 25% en los últimos 40 años [4,5], el cálculo antedicho cambia ahora a una distribución de 56 años de vigilia, 15 años de sueño lento y 5 años de sueño REM. Vivimos así en una sociedad privada de sueño, y donde la configuración catabólica simpaticotónica de la vigilia se ha vuelto predominante a expensas de la configuración anabólica parasimpaticotónica del sueño lento (Tabla).

Tabla. Los 3 estados fisiológicos

	Vigilia	Sueño lento	Sueño REM
	“Cerebro activo en cuerpo activo”	“Cerebro inactivo en cuerpo activo”	“Cerebro que alucina en cuerpo paralizado”
“microclima” neuroquímico	Descarga tónica espontánea de neuronas del locus coeruleus (noradrenérgicas) y de los Núcleos del Rafe (serotoninérgicas) por acción de neuronas hipotalámicas orexinérgicas. Descarga fásica del núcleo pedunculopontino del tegmento protuberancial, PPT (colinérgico).	Inhibición por área VLPO de los sistemas de la vigilia. Disminución aminérgica con aumento progresivo colinérgico (descarga tónica de PPT), ambos responsables de la disminución de la conciencia	Predominio colinérgico (núcleo PPT) con disminución extrema de la descarga aminérgica. El sueño REM y la vigilia son estados de activación cortical pero con diferente neuromodulación (colinérgica vs. noradrenérgica) y diferentes contenidos de conciencia
Aferencias	Funcionamiento activo. Circuito tálamo-cortical en modo "compuerta abierta", por lo que la información sensorial llega a los hemisferios. Corteza prefrontal dorsolateral activada (memoria de trabajo)	Circuito tálamo-cortical en modo “compuerta cerrada” (que impide la transmisión sináptica y desafereenta a los hemisferios del mundo externo). Disminuye un 25% el flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno. Síntesis de neurotrofinas	La actividad talámica cambia a operación en "compuerta abierta", como durante la vigilia
Eferencias	Funcionamiento activo	Actividad muscular episódica, Hipotonía	Parálisis muscular esquelética como mecanismo de protección que impide la manifestación motora de un cerebro altamente activado.
Contenido de conciencia	Atención, pensamiento lógico, memoria	Desconexión, memoria episódica, amnesia	Actividad onírica caracterizada por alucinaciones vívidas, pensamiento ilógico y emoción intensa
Percepción	Generada externamente	Ausente	Generada internamente; activación preferencial de la protuberancia y del sistema límbico con desactivación de la corteza prefrontal dorsolateral
Patrón fisiológico en órganos y sistemas	Predominio de actividad simpática en órganos y sistemas. Secreción de cortisol, glucagon, ghrelina y norepinefrina. Respuestas inmunes Th2.	Hiperfunción parasimpática en órganos y sistemas. Secreción de GH, prolactina, insulina, melatonina. Respuestas inmunes Th1.	Desconexión generalizada de servomecanismos autonómicos (se impide la expresión autonómica de las emociones oníricas). Fisiología antihomeostática.

Esto tiene consecuencias evidentes para la salud, como lo son la obesidad, hipertensión arterial y la diabetes, así como las enfermedades neurodegenerativas.

El sueño REM, el del soñar en sentido estricto, está más vinculado a aspectos históricos propios e individuales de las experiencias vividas en la vigilia. Así, el sueño REM parece estar relacionado con la formación y el mantenimiento de las conexiones neurales base del aprendizaje y la memoria, y de la identidad de la vida mental.

El insomnio es extremadamente frecuente en nuestra Sociedad

Además de la encuesta latinoamericana más arriba mencionada, otros estudios epidemiológicos en distintas poblaciones tanto occidentales como orientales demuestran que 35-40% de la población urbana está afectada por insomnio (ocasionalmente o sobre una base crónica regular). En el insomnio crónico se observa pérdida de productividad, incidencia de riesgo de accidente 3-5 mayor que en la población general, un riesgo 4 veces mayor de depresión y aumentada morbi-mortalidad en varias afecciones médicas. Un 15 % de la población general sufre de excesiva somnolencia diaria debida a sueño insuficiente, trabajo en turnos, tratamiento con sedantes o a condiciones médicas que incluyen trastornos del sueño. Es claro que el sueño insuficiente y la somnolencia diaria excesiva conducen a una salud psicofísica disminuida. Esto es particularmente importante en la adolescencia, donde existe una importante proclividad a la nocturnidad y un simultáneo régimen educacional que exige las tareas en horarios tempranos. Hemos podido verificar relaciones muy estrechas entre la insuficiencia de sueño, el rendimiento escolar disminuido y obesidad en un estudio sobre 2000 estudiantes del ciclo medio en escuelas de la Argentina. Distintas estadísticas señalan que el grupo etario que más ha empeorado las condiciones de sueño es el de los adolescentes (Figura 5).

Alteraciones del sueño en Suecia

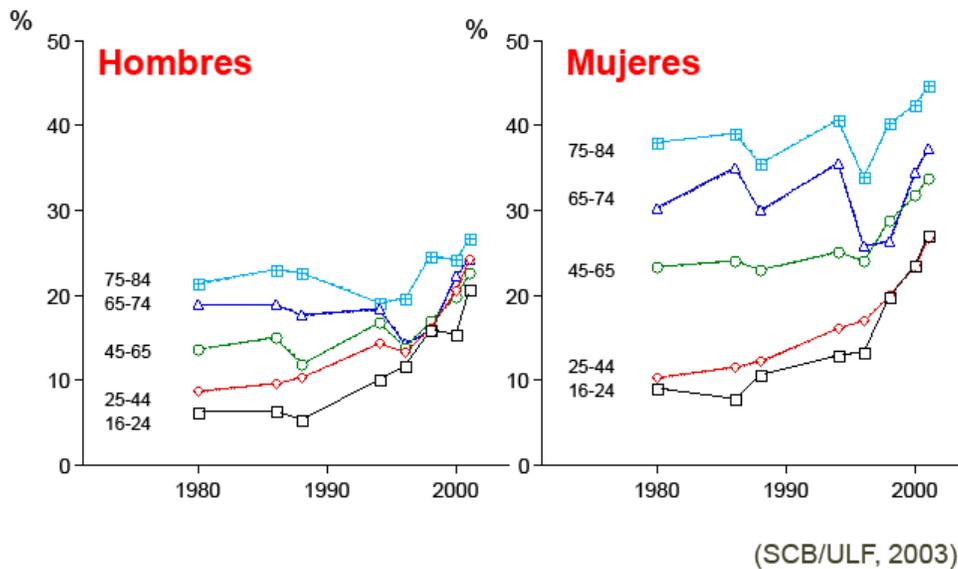


Figure 5. Porcentaje de individuos segregados por edad con alteraciones del sueño en Suecia. Puede verse que el grupo etario de más riesgo es el de los adolescentes.

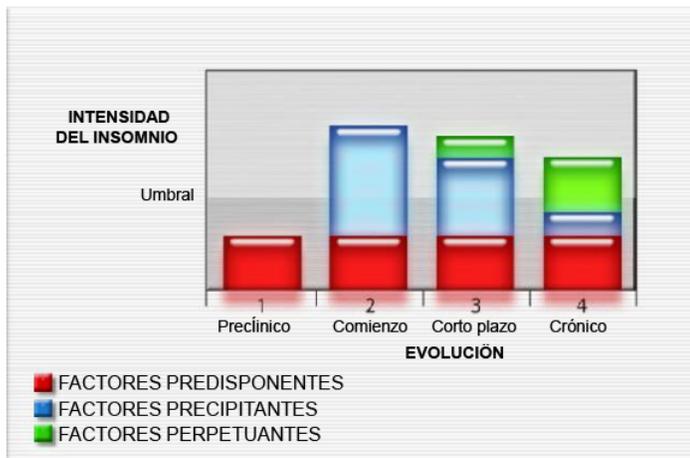
Un modelo útil de interpretación de la génesis del insomnio incorpora factores predisponentes, precipitantes y de perpetuación. Este modelo describe cómo los procesos que influyen en el insomnio pueden cambiar con el tiempo. En breve, algunas personas están predispuestas a episodios de insomnio y una variedad

de factores puede precipitarlos. Mientras que los factores precipitantes pueden ser transitorios, otros factores pueden perpetuar el insomnio y provocar síntomas crónicos.

Los factores predisponentes para el insomnio incluyen excesiva vigilancia (“hyperarousal”, hiperactivación del sistema nervioso autónomo), activación emocional o disminución de la presión homeostática de la deuda de sueño. Los pacientes con insomnio, particularmente aquéllos con síntomas crónicos, no muestran una somnolencia diurna excesiva, a pesar de la reducción total de sueño por la noche, demostrando una respuesta homeostática disminuida ante la pérdida de sueño. La frecuencia cardíaca y temperatura basal y la tasa metabólica están a menudo aumentadas en personas con insomnio, y estos síntomas son independientes del ciclo de sueño y vigilia.

Una exagerada estimulación cognitiva que incluye preocupación excesiva acerca del sueño, miedos relacionados con las consecuencias de insomnio o expectativas poco realistas sobre el sueño están en la base de muchos episodios de insomnio. Ciertos tipos de personalidad, tales como la obsesivo-compulsiva, predisponen a los individuos a esta condición. La activación emocional en los trastornos psiquiátricos asociados con insomnio es bien conocida, y eventos estresantes en la vida pueden precipitar ataques de insomnio. El insomnio puede ser secundario a una condición médica sin diagnosticar. Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer experimentan frecuentemente insomnio. Varios trastornos psiquiátricos tienen insomnio como uno de los principales síntomas incluyendo la depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y trastorno de pánico. Otras condiciones que pueden perturbar el sueño incluyen la fibromialgia, osteoartritis, enfermedades reumatológicas y el reflujo gastroesofágico. Los síntomas del asma también empeoran durante la noche, y el dolor crónico nocturno puede causar despertares frecuentes.

Persistencia del Insomnio



Numerosos medicamentos pueden causar un aumento de la vigilia y sueño de mala calidad. Entre éstos se encuentran medicamentos estimulantes como las anfetaminas y cafeína, antidepresivos como los inhibidores de monoamino oxidasa o de la recaptación de serotonina, antihipertensivos y antiarrítmicos (los beta-bloqueantes, particularmente), corticosteroides, teofilina y lovastatina. El uso de drogas ilegales (por ejemplo, heroína o cocaína) también se asocian con insomnio. Muchos pacientes creen que utilizar alcohol puede ayudarles a dormir, pero en realidad, su

metabolismo causa trastornos de sueño. Los pacientes con alcoholismo crónico suelen tener el patrón de sueño fragmentado y sueño superficial y la privación de sueño prolongado puede inducir delirium tremens.

El mecanismo que lleva a la persistencia del insomnio propuesto por Spielman y col. está ilustrado en la Figura 6. Los factores predisponentes pueden estar presentes durante mucho tiempo antes de que ocurran los síntomas. Los factores precipitantes aumentan la "intensidad" o propensión para el insomnio por encima del umbral, provocando la aparición inicial de insomnio. Con el tiempo, la influencia de los factores precipitantes perpetúan los factores que pueden contribuir a la intensidad del insomnio. Si los factores perpetuantes persisten, su influencia puede ser suficiente para mantener los síntomas crónicos de insomnio aun después de los incidentes precipitantes hayan disminuido.

Debe notarse que existe necesidad de mejorar los tratamientos disponibles para el insomnio. El uso de hipnóticos está temporalmente limitado. Distintas recomendaciones de organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud indican la absoluta necesidad de usar hipnóticos sólo por tiempo cortos (hasta 3 meses), hecho no respetado en el acto médico cotidiano. Una complicación adicional es la carencia

de una enseñanza formal de la medicina del sueño en la currícula de las escuelas de Medicina. No es de extrañar entonces que sólo un tercio de los médicos en prácticas de atención primaria hayan interrogado a sus pacientes acerca de la calidad de su ritmo sueño – vigilia.

La actividad permanente de la Sociedad Global ha resultado en la pérdida de un día y una noche diferenciados

Nuestro ciclo de sueño-vigilia no está diseñado para adaptarse con rapidez a los cambios bruscos de horario. En el caso de un trabajador en turnos que realiza rotaciones de 8 horas, cambiantes cada 7 días, se necesitarán unos 7 días para la resincronización de sus ritmos de sueño y vigilia al nuevo horario (un día por cada hora de desincronización), o sea, nunca se completa. Esto explica el estrés adaptativo continuo con consecuencias directas tanto en la salud como en la productividad, y que los mayores accidentes industriales hayan sido vinculados a la utilización de la "maquinaria humana" más allá de sus especificaciones naturales. Las pérdidas estimadas por pequeños o grandes accidentes cronobiológicos son cuantiosas. Este problema continuará aumentando, ya que las proyecciones indican que en estas primeras décadas del siglo XXI, un 50% de los trabajadores estará realizando trabajos en turnos o extendidos.

Es de destacar que durante el siglo pasado, los modos de vida han cambiado dramáticamente con el establecimiento creciente de una sociedad de actividad permanente, atemporal ("Sociedad de 24 Horas/7 Días"). El alimento se ha convertido en abundante y simultáneamente, la necesidad para el esfuerzo físico se ha reducido considerablemente. Como resultado, el ambiente de noche y día alternantes imprescindible se ha tornado arrítmico y sin marcadas diferencias entre ambos.

Desde la perspectiva evolutiva, ésta ha sido una verdadera "mutación ambiental" por la que se ha perdido en gran medida la experiencia de un día y una noche diferenciados. Una consecuencia directa son los trastornos del ritmo sueño – vigilia, de alta incidencia actual. Se pierde así el equilibrio entre las tres diferentes configuraciones de regulación de órganos y sistemas en que transcurre nuestra vida, resumidas en la Tabla. El mantenimiento de la secuencia normal diaria de estas tres configuraciones corporales es la quintaesencia del estado de salud.

Un ejemplo de lo da la capacidad de almacenar energía en forma de grasa, que adquiere un valor de supervivencia cuando el aporte de alimentos es escaso o esporádico. Gracias a este eficaz sistema de almacenamiento de energía en el tejido adiposo, una persona de peso normal puede sobrevivir varios meses a la inanición casi total. Sin embargo, la Sociedad Global, 24/7, no se caracteriza por un aporte insuficiente o periódico de alimento, sino más bien por lo contrario. En consecuencia, la capacidad de almacenar grasa frecuentemente tiene un valor negativo para la supervivencia debido al consumo excesivo con la consecuente obesidad. La obesidad produce un profundo impacto sobre la salud, como por ejemplo, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, principalmente a través de su influencia sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina. Enfermedades antes consideradas como independientes son hoy agrupadas bajo la denominación de "síndrome metabólico", con las siguientes características (siendo todos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular): hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, obesidad, hiperlipoproteinemia. Es de interés señalar que existe una detallada y diferenciada inervación del tejido adiposo de las diversas regiones del organismo.

Por ej., en los núcleos motores del sistema nervioso autónomo la inervación de la grasa abdominal y la de la grasa extraabdominal tienen representaciones específicas e identificables anatómicamente. Esta segregación anatómica de las neuronas autonómicas proporciona una base fisiológica para los cambios selectivos del balance simpato-parasimpático en los diversos compartimientos corporales y en diferentes momentos del día. El cuerpo está dividido en dos compartimientos autonómicos funcionales: (a) un compartimiento torácico – muscular, (b) un compartimiento visceral (Figura 7).

En el período de vigilia, el aparato locomotor utiliza la glucosa y ácidos grasos libres. Como reacción homeostática, el cerebro facilita la liberación de la energía desde los órganos del almacenaje, tales como el hígado y el tejido adiposo. Si esta actividad se repite diariamente con regularidad, el sistema nervioso autónomo será programado para facilitar el funcionamiento en forma de un ritmo diario anticipativo de los requerimientos energéticos.

Por el contrario, durante el período del sueño lento el sistema nervioso autónomo cambia hacia un estado de control anabólico, de recuperación, con acumulación de energía en los órganos de depósito y menor utilización periférica de glucosa.

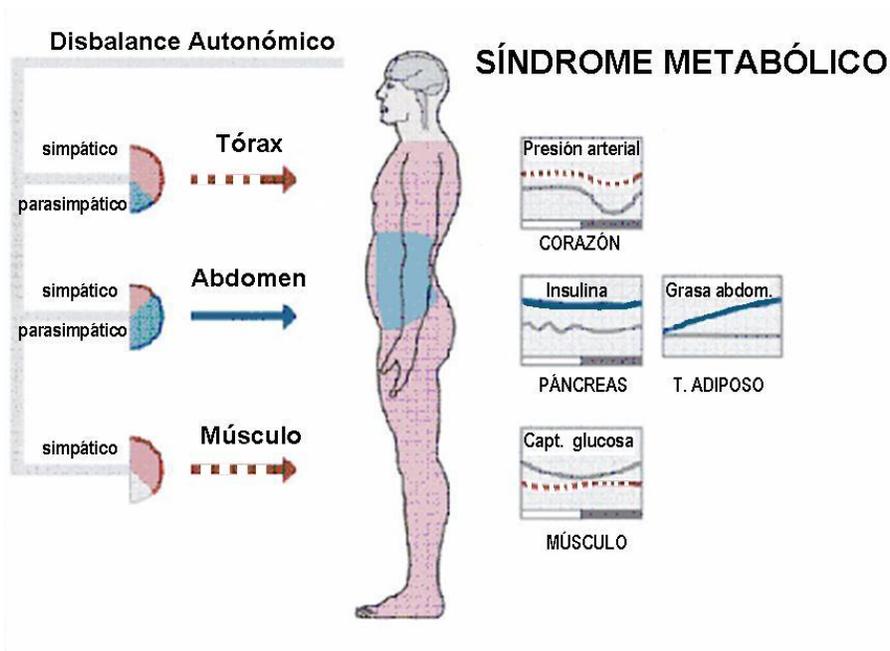


Figure 7. Disbalance autonómico de los territorios abdominal y tóraco-muscular en el síndrome metabólico con predominio parasimpático abdominal y simpático en tórax y musculatura esquelética. El resultado es la hipertensión, aumento de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal.

La forma de vida occidental se caracteriza por una disponibilidad ilimitada de energía y requerimientos energéticos muy disminuidos. Esto contrasta con el hecho que la evolución nos ha preparado para utilizar el estado anabólico muy eficientemente (hipótesis del "genotipo ahorrador", que explica la alta frecuencia de obesidad en las sociedades occidentales). La epidemia actual de obesidad puede ser expresión de un genotipo no adaptado a la mutación ambiental que se ha introducido con el establecimiento de una sociedad atemporal.

Los efectos de estos cambios ambientales pueden verse en la población muy rápidamente. El índice de masa corporal aumentó en niños en el plazo de 10 años en Alemania del Este después de su reunificación. En síntesis, y debido a la forma de vida sedentaria de la sociedad actual, el sistema nervioso autónomo ya no tiene estímulos de importancia como para oscilar eficientemente entre los estados anabólico y catabólico.

En pacientes diabéticos, el ritmo circadiano de secreción de insulina y la sensibilidad de los tejidos a la insulina están alterados, con reducción de la amplitud. Los hijos no-diabéticos de enfermos diabéticos ya presentan cambios en la variación diurna de la presión arterial, desapareciendo su disminución normal nocturna, los que constituye un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Un estudio prospectivo en una cohorte de 8.000 pacientes ha revelado mayor riesgo relativo para la diabetes tipo 2 cuando se verifica una disfunción autonómica; este hecho es independiente de otros factores de riesgo, como el peso corporal aumentado.

El funcionamiento alterado de las estructuras centrales responsables de las oscilaciones circadianas, los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, explica los cambios tempranos en el síndrome metabólico, tal como ausencia de la caída fisiológica en la presión arterial en la noche. En pacientes hipertensos, existen alteraciones de los núcleos supraquiasmáticos demostrables post mortem.

Asimismo, la disminución en la amplitud de los cambios fisiológicos día-noche que ocurre en los adultos mayores se ha podido relacionar con la alta incidencia del síndrome metabólico en esta franja etaria. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también resulta en alteraciones metabólicas. Un análisis epidemiológico en un periodo de seis años de 2000 trabajadores en turnos rotativos reveló una correlación significativa entre los hábitos alimenticios irregulares y las alteraciones del sueño, como factor independiente a los efectos del consumo de tabaco o alcohol.

El comer copiosamente por la noche conduce a una respuesta anormal endocrina, con mayor secreción de insulina y mayor resistencia periférica a ella. Otros estudios han demostrado que los obesos tienden a ingerir la

mayor parte de su alimento por la tarde y noche. En un modelo experimental de diabetes tipo 2 y obesidad visceral selectiva (ratas OLETF) en el que falla la retroalimentación vagal, se detectan alteraciones del sueño y de los ritmos circadianos de temperatura corporal y actividad locomotora.

Fisiopatológicamente ocurre un desbalance relativo en los territorios abdominal y tóraco-muscular (Figura 7). En el compartimiento intrabdominal, el equilibrio se desvía hacia un predominio parasimpático dando por resultado la secreción de la insulina y el depósito de grasa intrabdominal. Por el contrario, en el compartimiento del torácico – muscular el predominio se desvía hacia la prevalencia del simpático, llevando a una presión arterial alta y deterioro de la captación de la glucosa (mayor resistencia a la insulina) en comparación con los valores normales.

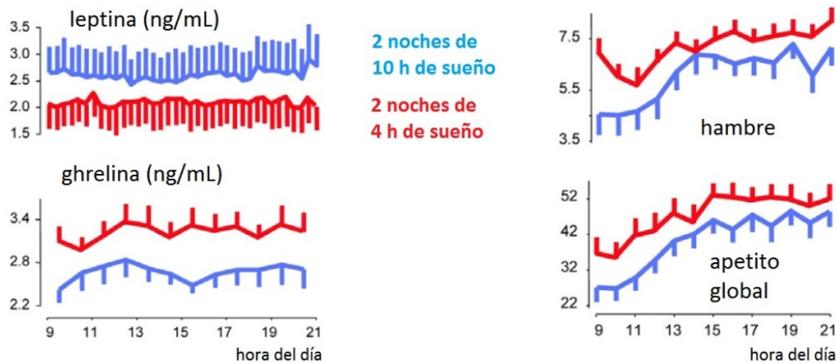


Figura 8. Dos noches de sueño insuficiente bastan para reducir los niveles de una hormona anorexígena como lo es la leptina y para aumentar los niveles de una hormona orexígena como la ghrelina. Esto se manifiesta con cambios en la evaluación subjetiva del apetito (datos de Spiegel y col., Ann Intern Med 2004 141(11):846–50.

Así, los síntomas del síndrome metabólico son resultado y no causa de la enfermedad. En el síndrome metabólico, la hipoactividad parasimpática torácica se acompaña de hiperactividad vagal abdominal, con aumento de la secreción de insulina y acumulación adiposa en el abdomen. Se ha demostrado que la innervación parasimpática del tejido adiposo abdominal aumenta la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa y facilita su depósito. Existe una demostrada reducción de la secreción pulsátil de insulina en diabéticos tipo 2 lo que indica un tono autonómico más rígido. Estas alteraciones de la secreción pulsátil están ya presentes en individuos con tolerancia a la glucosa reducida.

Los datos en su conjunto indican que en el síndrome metabólico todos los órganos que experimentan un tono parasimpático aumentado se sitúan en el compartimiento visceral. Por el contrario, el predominio anormal simpático del síndrome metabólico en el territorio tóraco-muscular produce una sobrecarga cardíaca con aumento de la presión arterial y músculos con alta resistencia a la insulina.

Es interesante que diversos estudios han vinculado cambios diarios en la secreción de leptina y ghrelina, dos hormonas vinculadas con la regulación de la conducta alimentaria con insuficiencia de sueño y obesidad consecuente (Figura 8). Sin embargo, en los trabajadores en turnos existe aumento de peso pero no de la ingesta de alimentos, lo que nuevamente señala el aspecto metabólico predominante (más que conductual) de esta desincronización.

La manera de romper el desequilibrio es a través de modificaciones en los mecanismos autonómicos de retroalimentación (ejercicio físico) o por procedimientos cronobiológicos, a nivel de los núcleos supraquiasmáticos. En el ejercicio físico se consume energía, lo que es sentido por el sistema nervioso central a través de los aferentes viscerales. Como respuesta, el predominio parasimpático abdominal se reduce y se restablece el tono simpático abdominal, con reducción de la secreción de insulina y reducción de la grasa visceral. Al mismo tiempo, el predominio simpático tóraco-muscular se reduce lo que facilita el flujo de la sangre a los músculos, dando por resultado una baja en la tensión arterial y una mejora en la sensibilidad a la insulina del músculo. Por lo tanto, el ejercicio diario y la pérdida de peso restablecen el equilibrio metabólico con estados anabólico y catabólico alternantes y rítmicos.

Otra intervención posible es el uso de melatonina y de luz ambiental para aumentar la oscilación de los

núcleos supraquiasmáticos. En el laboratorio del autor se ha demostrado que los pacientes coronarios tienen una disminución registrable de la secreción de melatonina, en forma creciente con la gravedad de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado que la administración de melatonina a pacientes con síndrome metabólico restablece la disminución nocturna de la presión arterial. En ratas, la administración de melatonina por la noche induce pérdida de grasa visceral y mejora el síndrome metabólico.

Lecturas sugeridas

- Blanco M, Kriguer N, Pérez Lloret S, Cardinali DP: Attitudes towards treatment among patients suffering from sleep disorders. A Latin American survey. *BMC Family Pract* 2003;4:17
- Cardinali DP, Golombek DA. Let there be sleep--on time. *Lancet* 373: 439-440, 2009.
- Cardinali DP, Pandi-Perumal SR (ed): *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York, Springer, 2006.
- Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Trakht I: Therapeutic potential of melatonin agonists. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2008;3 (2):269-279.
- Cardinali DP: ¿Qué son los ritmos biológicos y cómo nos afectan?, En: *El Ser Humano*. Córdoba, España, Biblioteca Ben Rosch de Divulgación Científica y Tecnológica, 2008, pp 179-187.
- Cardinali DP: *Neurociencia Aplicada. Sus Fundamentos*. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2007.
- Chrousos GP: Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374-381.
- Copinschi G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 2000;227:143-157.
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J: Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 2004;56:497-502.
- Girotti L, Lago M, , Ianovsky O, Carbajales J, Elizari MV, Brusco LI, Cardinali DP. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *Journal of Pineal Research*, 2000; 29: 138-142
- Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Elizari MV, Dini A, Pérez Lloret S, Albornoz L, Cardinali DP. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure. *Endocrine* 2003; 22 (3):245-248.
- Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K: Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2006;23:403-412.
- McEwen BS: Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism* 2006;55:S20-S23
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Yagon D, Cardinali DP: The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nature Clin Pract Neurol* 2008;4 (8):436-447.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, Cardinali DP: Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008;185:335-353.
- Parmeggiani PL, Velluti R (ed.): *The Physiological Nature of Sleep*. London, Imperial College Press, 2005.
- Pérez-Chada D, Drake CL, Pérez Lloret S, Videla AJ, Cardinali DP. Diurnal rhythms, obesity and educational achievement in South American cultures, *International Journal of Neuroscience* , 2009,119 (8): 1091 – 1104
- Pérez-Chada D, Pérez Lloret S, Videla AJ, Cardinali DP, Bergna MA., Fernández-Acquier M, Larrateguy L, Zabert GE, Drake CL. Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the pediatric daytime sleepiness scale (PDSS).. *Sleep* 2007, 30(12):1698-1703
- Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J: The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005;28:152-157.
- Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. Una perspectiva conductual sobre tratamiento de insomnio. *Psychiatr Clin Norte Am*. 1987; 10:541 - 553.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal S, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland R: Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2006;2:15
- Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R: Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1:S23-S28