



Departament de Didàctica de les Ciències Experimentals i de la Matemàtica

**La promoción de la salud del adolescente
en el ámbito de la escuela secundaria
y su relación con los ritmos biológicos**

Tesis doctoral presentada por
Adelina La Peruta Maiorov

Programa de Doctorat en
Didàctica de les Ciències Experimentals i la Matemàtica
Bienni 1996/98

Barcelona, Marzo 2008

Directora Tesis
Dra. Teresa Tilló Barrufet

Introducción

La Educación para la Salud contempla, en la escuela, las dos vertientes que comprometen la funcionalidad de este ámbito: la promoción de una manera de vivir de niños y adolescentes, autónoma, solidaria y gozosa; y el desarrollo integral, intelectual y afectivo, del estudiante; intelectual, a través de los aprendizajes concretos de las Ciencias de la Naturaleza y, afectivo, respecto del desarrollo de intereses encaminados a una vida saludable.

A efectos de obtener información vinculada con la salud de los adolescentes y descubrir las posibilidades prácticas de concretar nuevas acciones de salud, se ha llevado a cabo una investigación exploratoria, de carácter experimental, sobre una muestra de alumnos de enseñanza secundaria, relacionada con la existencia de los ritmos biológicos, regulados por los relojes del mismo nombre, que tienen su asentamiento en el sistema nervioso central.

Los ritmos circadiano y circaseptano, no quedan al margen de la fisiología del organismo humano, ya sea considerada ésta globalmente, como en sus diversos aspectos, la de los aparatos de la vida vegetativa y de relación, especialmente el sistema neuroendocrino, las particularidades de cada etapa de la vida, y las adaptaciones psicofísica y sociocultural.

Las previstas acciones de salud a que se alude, se refieren a la incidencia de los diversos aspectos de la Cronobiología en la salud del escolar y en la Educación para la Salud propiamente dicha; con indagaciones acerca de la organización temporal de muchas funciones orgánicas, de algunos hábitos, automatismos y costumbres, así como también de situaciones de estrés, pereza o miedo.

AGRADECIMIENTOS

- A la directora de tesis doctora Teresa Tilló i Barrufet, y al departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales y la Matemática, de la Facultad de Ciencias de la Educación, de la Universidad de Barcelona.
- Al doctor Miquel Llobera, del Departamento de Bioquímica y Biología Celular, de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.
- Al doctor Antoni Díez Noguera, del Departamento de Fisiología Animal y Nutrición, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.
- A la doctora Trinitat Cambras Riu, del Departamento de Fisiología Animal y Nutrición, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.
- A la Doctora Susan Webb, del Servicio de Endocrinología, del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.
- A la doctora Neus González, del Servicio de Electrofisiología, del Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron de Barcelona.
- Al doctor Eduard Estivill, de la Unidad de Alteraciones del Sueño, del Instituto Dexeus de Barcelona.
- A la profesora Rosa Costa Pau, de la Secció "Salut i Escola", del Departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya.
- A los Institutos de Educación Secundaria "Barcelona-Congrés", "Vall d'Hebron" (anteriormente Carles Ribes) e "Infanta Isabel d'Aragó", de Barcelona, y al "IES Frederic Mompou" de la localidad de Sant Vicenç dels Horts, del Departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya.
- A la alumna Anais Romero García de segundo curso de ESO, de l'IES Vall d'Hebrón por la realización de varios dibujos que ilustran los cuestionarios y la propuesta didáctica.
- Al biólogo Francisco J. Figueras por la asistencia informática, programación de las macros y maquetación.

ÍNDICE

Índice de contenidos.....	I
Lista de figuras	IV
Lista de abreviaturas.....	VII
ANTECEDENTES	1
CONTEXTUALIZACIÓN DEL TEMA	11
LA VIGILIA Y EL SUEÑO, Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA NEUROENDOCRINO	11
1- El hipotálamo y los núcleos supraquiasmáticos (NSQ).	12
2- Tracto retinohipotalámico	21
3- La glándula pineal; síntesis de melatonina; la hormona en la pubertad; alternancia melatonina-cortisol y melatonina-catecolaminas.	26
4- Unidad funcional hipotálamo-hipófisis.	39
5- Estudio funcional del sistema circadiano y del reloj biológico o marcapasos; ritmos circadiano, ultradiano, infradiano y circaseptano; encarriladores, la luz; métodos cronobiológicos de representación gráfica y de análisis.	46
LA VIGILIA Y EL SUEÑO Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO.....	67
6- Integración del metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y cuerpos cetónicos, en la realimentación que sigue al ayuno nocturno; ciclo glucosa-ácidos grasos- cuerpos cetónicos.	68
7- Consumo de glucosa por el cerebro al comienzo de la vigilia; hipoglucemia tras el ayuno nocturno y persistencia del mismo; gluconeogénesis.	79
8- Secuenciación diaria de la actividad física e intelectual del adolescente; alternancia de la realimentación y el trabajo escolar; gasto energético total, longitudinal (24 horas) y transversal (requerimientos orgánicos).	88
9- Secuenciación cualitativa de la alimentación diaria durante la vigilia y destino de los nutrientes.	102
10- Ingesta de triptófano (aminoácido esencial); su papel en la formación de melatonina.....	111
11- Ingestión de estimulantes, café, té y chocolate, bebidas alcohólicas, tabaco, drogas y fármacos, durante las horas de actividad y descanso; trastornos alimentarios que afectan la coordinación vigilia-sueño.....	118
LA VIGILIA Y EL SUEÑO, EN SU ASPECTO NEUROLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON LA SALUD DEL ADOLESCENTE	133
12- Etapas del sueño, características del sueño noREM y del sueño REM, tipos de ondas; EEG, polisomnografías.....	134
13- Patologías y alteraciones: lesiones del sistema nervioso central; disfunciones y desórdenes primarios y secundarios; parasomnias.	150

14- Farmacoterapia: melatonina exógena; benzodiacepinas y otros fármacos para niños y adolescentes; automedicación en estudiantes.	172
15- Calidad del sueño durante el crecimiento y desarrollo del adolescente; optimización de la vigilia; el ocio en las últimas horas de la tarde y en horas de la noche; actividad laboral en horas vespertinas y nocturnas en adolescentes y jóvenes estudiantes; adaptación horaria a la convivencia familiar y generacional.	179
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	193
Objetivos	193
Aspecto neuroendocrino.	193
Aspecto metabólico.	194
Aspecto neurológico.	195
Aspecto pedagógico.	196
Hipótesis.....	198
Primera hipótesis	198
Segunda hipótesis	198
Tercera hipótesis.....	199
MATERIAL Y MÉTODOS.....	201
1- Diseño de la investigación	201
2- Caracterización de la muestra.....	204
3- Técnica de recogida de datos.....	206
Primera fase:	206
Cuestionario aplicado a los alumnos del IES Infanta Isabel d’Aragó.....	207
Segunda fase:	215
Cuestionario aplicado a los alumnos del IES Carles Ribes	216
Tercera fase:.....	229
Cuestionario aplicado a los alumnos del IES Infanta Isabel d’Aragó.....	230
4- Tratamiento de los resultados	266
RESULTADOS.....	271
Primera fase	272
Primera muestra: IES Infanta Isabel d’Aragó.....	272
Segunda muestra: IES Frederic Mompou	283
Segunda fase.....	294
Tercera muestra: IES Carles Ribes.	294
Tercera fase	360
Cuarta muestra: IES Infanta Isabel d’Aragó.....	360

DISCUSION	423
Aspecto neuroendocrino	423
Aspecto metabólico	461
Aspecto neurológico	490
Hábitos y tendencias de los alumnos	522
CONCLUSIONES	557
BIBLIOGRAFÍA	561
ANEXOS	573
Anexo 1: Resultados de la primera muestra, correspondiente a la primera fase	575
Anexo 2: Resultados de la segunda muestra, correspondiente a la primera fase	581
Anexo 3: Resultados de la tercera muestra, correspondiente a la segunda fase	587
3.1.- General	587
3.2.- Comidas	599
3.3.- Horas	607
Anexo 4: Resultados de la cuarta muestra, correspondiente a la tercera fase.	613
4.1.- General	613
4.2.- Comidas	625
4.3.- Horas	637

Lista de figuras

Nº de figura	Contenido	Página
Figura 1.1:	Desarrollo encefálico de los vertebrados.....	12
Figura 1.2:	Interior del tercer ventrículo y células ependimarias.....	14
Figura 1.3:	Corte coronal del hipotálamo.	15
Figura 1.4:	Corte sagital del área hipotalámico-hipofisaria humana.	15
Figura 1.5:	Control circadiano y homeostático de la vigilia y el sueño.	16
Figura 1.6:	a) Generación del ritmo circadiano en el núcleo supraquiasmático.	20
	b) Periodicidad circadiana del ritmo vigilia-sueño, influencia de la luz.	
Figura 2.1:	Esquema de las vías visuales desde la retina al cerebro.....	21
Figura 2.2:	Conexiones entre la retina y la glándula pineal.	22
Figura 2.3:	Esquema de los tres componentes del sistema circadiano.....	23
Figura 2.4:	Componentes del sistema circadiano en mamíferos.	23
Figura 2.5:	Componentes del sistema circadiano en vertebrados no mamíferos.	24
Figura 3.1:	Generación de la secreción de melatonina a partir de vías multisinápticas.....	27
Figura 3.2:	Vía nerviosa multisináptica entre la retina y la pineal.....	28
Figura 3.3:	Síntesis de melatonina en el pinealocito por estimulación betaadrenérgica.....	28
Figura 3.4:	Microfotografía de pinealocito de gallina doméstica.	29
Figura 3.5:	Síntesis de melatonina a partir de triptófano.	30
Figura 3.6:	Algunos centros del tronco encefálico secretores de serotonina.	31
Figura 3.7:	Perfil de melatonina humana en plasma, durante un día.	32
Figura 3.8:	Excreción del metabolito urinario con relación a la edad.	33
Figura 3.9:	Ritmo diario de excreción de 6-sulfatoximelatonina en niños sanos.	34
Figura 3.10:	Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides.	36
Figura 3.11:	Típico patrón de secreción diaria de cortisol.....	36
Figura 3.12:	Perfil nocturno de cortisol plasmático y nivel de TSH en sujetos normales.....	37
Figura 3.13:	Perfil de cortisol plasmático humano de jóvenes sanos.....	38
Figura 4.1:	Corte anatómico lateral de la unidad hipotálamo-hipófisis.	39
Figura 4.2:	Irrigación de la estructura hipotálamo-hipófisis.....	40
Figura 4.3:	Relación entre los factores hipotalámicos, hipófisis y órganos diana.	41
Figura 4.4:	Perfil circadiano de cortisol, GH, prolactina y otras secreciones.....	44
Figura 5.1:	Confluencia de elementos endógenos y exógenos en el ritmo manifiesto.	47
Figura 5.2:	Zonas estables e inestables de una curva de fase de respuesta típica.	52
Figura 5.3:	Esquema conceptual del encarrilamiento materno de un marcapaso fetal.	53
Figura 5.4:	Desarrollo del sistema circadiano de roedores a partir de la neurogénesis.	54
Figura 5.5:	Media de varios ritmos diarios de diez infantes.	55
Figura 5.6:	Mapa de fases del sistema circadiano del hombre.....	57
Figura 5.7:	Double-plot del ritmo sueño-vigilia de una niña durante un lapso de tiempo.....	59
Figura 5.8:	Modelo de cronograma ajustado a una curva sinusoidal.	61
Figura 5.9:	Modelo ajustado a una curva sinusoidal.....	61
Figura 5.10:	Representación gráfica de un cosinor.....	62
Figura 5.11:	Descomposición de una onda periódica en los componentes armónicos.	63

Figura 5.12: Temperatura intraperitoneal de rata adaptada a una curva seno.....	64
Figura 6.1: Constancia de la concentración de glucosa en sangre durante un día típico.....	68
Figura 6.2: Destino de la glucosa absorbida por el intestino delgado.....	69
Figura 6.3: Esquema del metabolismo de la glucosa tras el ayuno de una noche.....	70
Figura 6.4: Metabolismo de la glucosa tras un desayuno a base de glúcidos.	71
Figura 6.5: Metabolismo de los NEFA tras el ayuno de una noche.....	73
Figura 6.6: Principales procesos del flujo de aminoácidos entre tejidos.	77
Figura 7.1: Modelo de utilización de nutrientes durante el período postabsortivo.....	80
Figura 7.2: Modelo de utilización de nutrientes durante el ayuno temprano.....	81
Figura 7.3: Tejidos implicados en la gluconeogénesis.....	82
Figura 7.4: El ciclo de la glucosa-alanina actúa en paralelo con el ciclo de Cori.....	84
Figura 7.5: Las fases del ayuno, desde el punto de vista del metabolismo de la glucosa.....	84
Figura 8.1: Curvas de crecimiento seguidas por los principales órganos.	89
Figura 8.2: Metabolismo basal normal a diferentes edades para cada sexo.....	95
Figura 8.3: Generación de energía y síntesis de glucógeno en el músculo esquelético.....	98
Figura 8.4: Combustibles metabólicos en ejercicio muscular moderado e intenso. ...	100
Figura 8.5: Representación estilizada del consumo de oxígeno frente al tiempo.	101
Figura 9.1: Complementación proteica de la leche y el pan con respecto al huevo...	106
Figura 9.2: Pirámide de la alimentación saludable.	109
Figura 10.1: Vía de síntesis de 5-hidroxitriptamina (serotonina) a partir de triptófano.....	112
Figura 10.2: Vía de degradación de la 5-hidroxitriptamina.	113
Figura 10.3: Vía de síntesis de <i>N</i> -acetil-5-metoxitriptamina (melatonina), a partir de serotonina.....	114
Figura 11.1: Metabolismo del etanol.	124
Figura 11.2: Concentración de nicotina en el plasma mientras se fuma.	127
Figura 11.3: Bloqueo por despolarización de la transmisión ganglionar, por efecto de la nicotina.	128
Figura 12.1: Diagrama de sueño de una noche típica.	135
Figura 12.2: Evolución del sueño y su relación con la ausencia de tono en los músculos centrales.	135
Figura 12.3: Disminución del metabolismo cerebral durante el sueño.....	136
Figura 12.4: Registros de voltaje EEG sobre el pericráneo como resultado de una señal excitadora o estímulo eléctrico sobre una sinapsis profunda.....	137
Figura 12.5: <i>A</i> - Modelo del dipolo eléctrico del ojo en las medidas EOG. <i>B</i> - Uso de dos canales poligráficos para detectar los movimientos conjugados de los ojos.....	138
Figura 12.6: Registros EEG, característicos de la vigilia y de los estadios del sueño.	139
Figura 12.7: Comportamiento en humanos durante la vigilia, el sueño noREM y REM.....	140
Figura 12.8: Cantidad proporcional de sueño noREM y REM en los seres humanos en función de la edad.....	141
Figura 12.9: Porcentajes de sueño REM y noREM en diferentes edades.	142
Figura 12.10: Sustitución de un ritmo alfa por un ritmo beta al abrir los ojos.	143
Figura 12.11: Efectos de diferentes grados de actividad cerebral sobre el EEG.	143
Figura 12.12: Capas (I-VI) y columnas (colonnes) corticales.	144

Figura 12.13: Diagrama del sueño REM en humanos a lo largo de una noche.	146
Figura 13.1: Típico registro actigráfico.	152
Figura 13.2: Propuesta para administrar la luz después de un vuelo transmeridiano. .	155
Figura 13.3: Factores conceptuales que contribuyen al insomnio.	160
Figura 13.4: Registro de sonambulismo en un joven de 26 años.	164
Figura 13.5: Terrores nocturnos en el estadio 2 del sueño.	166
Figura 13.6: Somniloquia en sueño noREM.	170
Figura 13.7: Bruxismo en una chica de 18 años, en una serie de cuatro episodios.	170
Figura 13.8: Episodio de enuresis nocturna en una nena de diez años.	171
Figura 14.1: Efectos del flunitrazepam en un individuo normal.	176
Figura 14.2: Efecto del clonazepam en un individuo normal.	177
Figura 15.1: Patrones de respiración, y componentes central y periférico, durante la vigilia, el sueño noREM y el sueño REM.	182
Figura 15.2: Doble gráfica de los registros de actividad de dos pares de madre e hijo.	190
Figura 15.3: Gráfica simple de actograma de los registros de dos familias (niño, madre y padre) representativas.	192

Lista de abreviaturas

- ACTH:** hormona adrenocorticotropa.
- ADH:** hormona antidiurética.
- AMPc:** adenosin monofosfato cíclico.
- ASPS:** (*advanced sleep phase syndrome*) síndrome de avance de fase.
- CFR:** curvas de fase de respuesta.
- CRH:** hormona liberadora de corticotropina.
- CT:** (*circadian time*) tiempo circadiano.
- DA:** dopamina.
- DD:** oscuridad constante.
- DSPS:** (*delayed sleep phase syndrome*) síndrome de retraso de fase.
- EEG:** electroencefalograma.
- EGM:** encefalografía magnética.
- EMG:** electromiograma.
- EOG:** electrooculograma.
- FFT:** (*Fast Fourier Transform*) Transformada rápida de Fourier.
- FSH:** hormona folículoestimulante.
- FTG:** (*gigantocellular tegmental field*) formación reticular pontina.
- GABA:** 4-aminobutirato (anteriormente γ -aminobutirato).
- GH:** hormona de crecimiento o somatotropina.
- GHRH:** hormona liberadora de la hormona de crecimiento.
- GIH o SS o SRIH:** hormona inhibidora de la hormona de crecimiento o somatostatina.
- GK:** glucoquinasa.
- GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina.
- GRP:** (*gastrin releasing peptide*) péptido liberador de gastrina.
- HALO:** (*hours after light on*) horas después de dar la luz.
- ICSD:** (*International Classification of Sleep Disorders*) Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño.
- IMAOs:** inhibidores de monoamino oxidasa.
- IMC:** índice de masa corporal.
- LD:** (*light-dark*) luz-oscuridad.
- LDH:** lactato deshidrogenasa.
- LDL:** lipoproteína de baja densidad.
- LH:** hormona luteinizante.
- LL:** iluminación constante.
- LPL:** lipoproteína lipasa.
- LSD:** ácido D-lisérgico.

MB: metabolismo basal.

MEL: melatonina (N-acetil 5-metoxi-triptamina).

MESOR: (*Mean Estimated Statistic Over Rhythm*) valor medio de la función ajustada.

MET: (*metabolic rate*) velocidad o tasa metabólica basal media.

MIH: hormona inhibidora de liberación de la hormona estimulante de los melanocitos.

MSH: hormona estimulante de los melanocitos.

MSLT: (*multiple sleep latency test*) test de latencia múltiple.

NA: noradrenalina.

NAAG: n-acetil aspartil glutamato.

NAT: serotonina N-acetyltransferasa.

NEFA: ácidos grasos no esterificados.

NPV: núcleo paraventricular.

NSQ: núcleo supraquiasmático.

PA: presión arterial.

PDH: piruvato deshidrogenasa.

PGO: ponto-genículo-occipital.

PIH: amina inhibidora de la secreción de prolactina.

PRL: prolactina.

PSG: polisomnografía.

REM: (*rapid eye movement*) sueño de movimientos oculares rápidos.

RLS: (*restless leg syndrome*) síndrome de la pierna inquieta.

S/V: ritmo sueño-vigilia.

SAF: fetopatía alcohólica.

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

SNA: sistema nervioso autónomo.

SNC: sistema nervioso central.

SWS: sueño de ondas lentas.

TAG: triacilgliceroles.

TCA: trastornos de la conducta alimentaria.

TGH: tracto geniculohipotalámico.

THC: Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

TRH: tracto retinohipotalámico.

TSH: hormona estimulante del tiroides.

VIP: péptido intestinal vasoactivo.

LDL: lipoproteína de muy baja densidad.

VP: vasopresina.

ZT: (*zeitgeber time*) encarriladores externos de los ritmos endógenos orgánicos.

ANTECEDENTES

Teniendo en cuenta que la Educación para la Salud tiene por objeto el establecimiento de actitudes y conductas adecuadas y permanentes respecto de la conservación y mejora de la salud, consideramos la posibilidad de plantear una investigación contextualizada en el ámbito de la escuela secundaria, en la cual confluyan la Educación para la Salud propiamente dicha, y la Cronobiología como ciencia.

La primera, no sólo sustituye gramaticalmente desde hace varias décadas a lo que llamábamos Higiene, Puericultura, o Primeros Auxilios, al referirnos a la educación sanitaria, sino que intenta además representar según la Organización Mundial de la Salud, "...una innovación en la materia cuyo objetivo fundamental es el de formar a los jóvenes para que logren conductas sanitarias positivas"; todo ello teniendo en cuenta que nace en un marco social cambiante donde se acentúan para las nuevas generaciones los conceptos de libertad, responsabilidad y poder de decisión.

La segunda, que despertó mi curiosidad e interés ya en la década de 1970, concretamente en el V Congreso Argentino de Ciencias Biológicas celebrado en Buenos Aires al mencionarse de manera conceptual el ritmo circadiano, no había llamado la atención de los científicos hasta hace relativamente poco tiempo.

En ambas, apreciamos la importancia de la aportación de los conocimientos actuales referidos a los ritmos biológicos y reconocemos el valioso papel que los mismos desempeñan en el ámbito científico.

Dichos contenidos se refieren a la organización temporal de muchas funciones orgánicas y proponemos estructurarlos de acuerdo con la actual sistematización de la enseñanza de las Ciencias de la Naturaleza.

Los comportamientos rítmicos o periódicos son objeto de estudio para los biólogos ya que mantienen una periodicidad paralela a la de algunos fenómenos físicos de gran importancia en los procesos adaptativos.

En consonancia con ellos y teniendo en cuenta la relación de los ritmos biológicos con los temas del currículum y su incidencia en la Educación para la Salud, se propone incorporarlos a los mismos de acuerdo con los objetivos cognitivos, procedimentales y actitudinales, concretando acciones de salud que contemplen las dos vertientes de la aplicación práctica de la Cronobiología: la promoción a través de la Educación para la Salud y la protección de la salud del escolar adolescente.

Los objetivos cognitivos están encaminados al conocimiento de los temas que afectan concretamente al funcionamiento del organismo humano, repercutiendo en el estado de salud y bienestar, y en su adaptación al entorno.

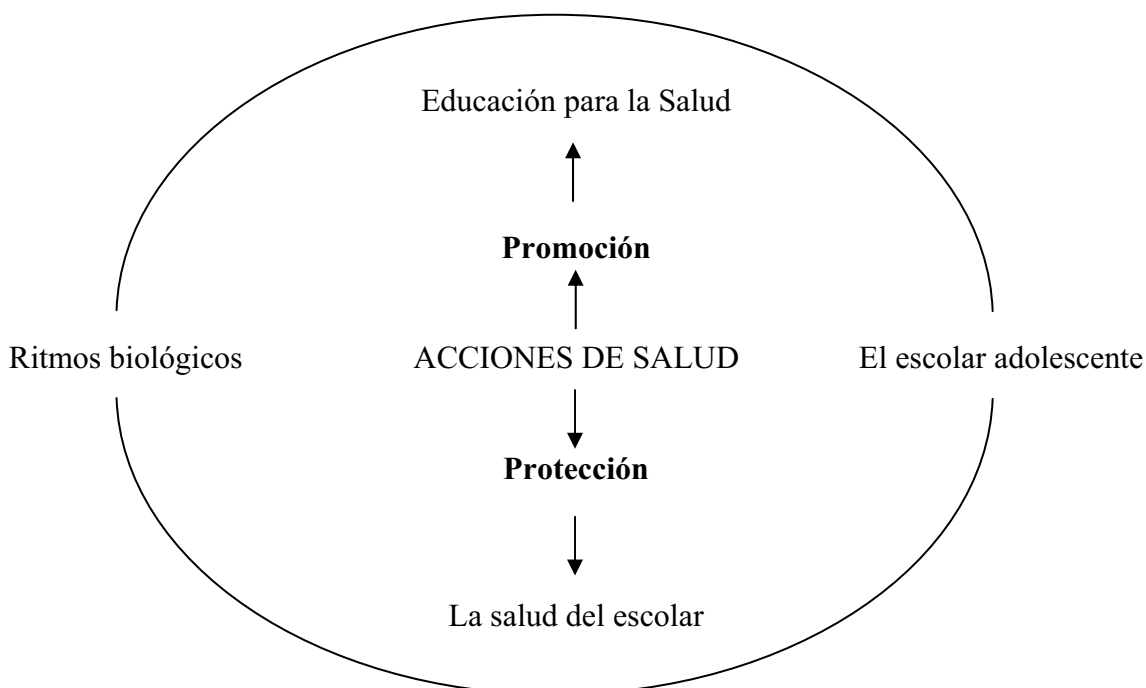
Dichos contenidos se refieren a los relojes biológicos, el ritmo y la periodicidad, los ritmos circadiano y circaseptano, y su relación con la ingesta de alimentos, la temperatura corporal, el sueño y otras funciones y adaptaciones.

Plantear una serie de objetivos procedimentales sobre la base de la metodología cronobiológica gráfica y de análisis en el dominio de la frecuencia; estos procedimientos se refieren a la aplicación de técnicas específicas de la citada área científica, como la realización de cronogramas, plexogramas y doble gráfica, cosinor simple y poblacional.

Sugerir, asimismo, una serie de objetivos actitudinales, orientativos de conductas adecuadas relacionadas con la salud, respecto de los conocimientos adquiridos citados anteriormente, como son los ritmos circadianos de diversas variables fisiológicas, la secuenciación diaria de la alimentación, la actividad y el descanso, y la optimización de la vigilia.

Sobre esta base se sugiere también la concreción de clases experimentales que incluyan trabajos de laboratorio y de campo; el diseño y aplicación de instrumentos que permitan evaluar el aprendizaje; y actividades interdisciplinarias, basadas en temas concretos, con otras áreas, como por ejemplo las Ciencias Sociales, la Físicoquímica, la Tecnología o la Educación Física, dado el amplio espectro que abarca la Educación para la Salud.

Creemos fundamental la obtención de información vinculada con la salud de los adolescentes escolarizados, para descubrir las posibilidades prácticas de concretar acciones de salud, en los aspectos de promoción y protección; recordamos que las mismas incluyen además la recuperación y rehabilitación, pero ambas exceden el ámbito escolar.



Este sencillo esquema intenta ilustrar los aspectos mencionados de las acciones de salud, que, en el ámbito de la escuela secundaria, no sólo se llevan a cabo en las

actividades propias de las Ciencias de la Naturaleza y de aquellas que relacionan áreas entre sí, sino también en las clases destinadas a la tutoría de alumnos o en la acción tutorial ejercida a través de las entrevistas con los padres, y están implícitas en el Proyecto Curricular de Centro.

Es importante destacar que la ordenación del sistema educativo actual es un marco favorecedor para la concreción de las mencionadas acciones de salud, que relacionan dos ejes fundamentales de la comunidad como son la familia y la escuela.

Son muchos los aspectos que se han tenido en cuenta a la hora de perfilar el carácter de la educación secundaria obligatoria, basados en el convencimiento de la necesidad de diseñar una educación centrada fundamentalmente en principios psicopedagógicos que prioricen la atención y consideración de los alumnos y alumnas, proporcionándoles una formación integral y global que les facilite la incorporación posterior a las actividades de la sociedad adulta.

La integración de la diversidad de chicos y chicas, que anteriormente se dividían a los catorce años en las opciones académica y profesional, nos favorece respecto del logro de objetivos relacionados con sus intereses, algunos de los cuales corresponden a la Educación para la Salud.

La existencia de un currículo no homogéneo, que prevé unos contenidos optativos además de los comunes destinados a todo el alumnado, permitiría la organización y diseño de créditos variables relacionados con los contenidos citados anteriormente, con la finalidad de consolidar y ampliar las propias capacidades y conocimientos, atendiendo a la diversidad de intereses y teniendo en cuenta los objetivos de la etapa y del área.

En tal sentido, el diseño curricular abierto que, partiendo de unos contenidos y objetivos generales, permiten a cada centro la adecuación del mismo a las características del alumnado y del entorno, facilitan las acciones de promoción de la salud del adolescente durante el desarrollo de la práctica pedagógica diaria y de acuerdo con la epistemología de las Ciencias de la Naturaleza, que tienen como eje principal el método científico.

La posibilidad de flexibilizar la organización de los centros en función de sus necesidades educativas específicas constituye un marco adecuado para ejercer acciones de salud en el ámbito de la protección de la salud del escolar.

La actualización de los contenidos curriculares, incluyendo aprendizajes relacionados con diferentes capacidades cognoscitivas, afectivas, psicomotrices, de inserción social y de relación interpersonal, como es el caso de reciente incorporación del área de Tecnología, la cual engloba el conjunto de conocimientos técnicos y prácticos para resolver las diversas necesidades humanas, es otro aspecto que nos ha parecido digno de ser mencionado.

Es ésta un área que, dada su relación directa con las Ciencias Naturales, ha promovido el planteamiento de objetivos y el desarrollo de contenidos relacionados con el aprovechamiento indiscriminado de la naturaleza y con su deterioro, en términos generales y particularmente respecto de los seres humanos.

Se suele decir que los avances tecnológicos han sido mayores en los últimos cincuenta o sesenta años que en toda la historia de la humanidad, conformando una etapa de avances rápidos y cambios vertiginosos, que impactan con sucesivos estímulos de atracción sobre todos nosotros, niños y adolescentes, jóvenes y adultos.

A estos últimos les ha significado un verdadero esfuerzo de aprendizaje la incorporación de una gran diversidad de elementos a la vida cotidiana, también un esfuerzo de confianza ante novedades que abarcan diferentes ámbitos como el de la salud o el de la economía, y por último, un esfuerzo de reflexión y discernimiento en la tarea de elegir lo útil y necesario con sobriedad, evitando la frivolidad y transmitiéndolo por medio de la educación a los más jóvenes.

En este contexto consideramos que la relación entre las modernas tecnologías y los contenidos específicos de este trabajo tiene una magnitud considerable y lo señalamos como un objetivo de orientación de actitudes, basado en el conocimiento de la propia realidad.

Por otra parte, el marco curricular de la enseñanza reglada se asienta en una concepción constructivista del aprendizaje, la cual recoge las aportaciones de la epistemología en el campo de la construcción del conocimiento, proyectándolas en la educación escolar.

Desde esta perspectiva, basada en la relación de conceptos que cobran forma y adquieren significado a través del lenguaje, la producción de conocimientos es interpretada como un entramado de conceptos y proposiciones que se elaboran y modifican constantemente.

La ruptura y sustitución de unos conceptos y representaciones por otros, el llamado conflicto cognoscitivo, fundamenta el desarrollo del conocimiento científico colectivo como también el del conocimiento racional individual, siendo un rasgo destacado del mismo que la construcción de dicho conocimiento se produce al interaccionar la persona con el entorno, más que por la interiorización de conceptos que le vienen dados, provocando un cambio en el entramado de relaciones conceptuales y proposicionales a partir del cual continúa el desarrollo personal que no es independiente de los conocimientos adquiridos.

Esta visión de conjunto o esquema integrador, en que se basa el actual modelo curricular y que subraya la importancia de la actividad constructiva del alumnado en la realización de los aprendizajes escolares, se traduce, en la práctica educativa, en la construcción del conocimiento por los alumnos con el apoyo de los métodos y estrategias de enseñanza-aprendizaje.

Ello comporta que la actividad mental del alumno, responsable de su proceso de aprendizaje, se aplica sobre campos de experiencia, sobre contenidos, ya elaborados a nivel social.

Se trata, pues, de una reconstrucción del conocimiento, mediante los procesos mentales básicos que caracterizan el aprendizaje, como son la relación, comparación, deducción y abstracción, y que lo definen como significativo.

En ella, la función del profesorado, de estímulo y orientación, facilita los recursos para que los adolescentes puedan establecer un nexo de unión entre sus estructuras conceptuales y el saber colectivo culturalmente organizado.

Este enfoque del proceso de enseñanza-aprendizaje como elaboración y reelaboración del conocimiento por parte de los alumnos, supone que a nivel de la metodología sean tenidos en cuenta los conocimientos previos y el nivel de desarrollo operatorio de los mismos, que en el tema que nos ocupa son los presentes en el área de las Ciencias de la Naturaleza actualmente.

El esfuerzo que supone la actividad mental entendida en un sentido amplio, que estimulada por el aprendizaje, está en la base del crecimiento personal de los alumnos, ha de contar con elementos claves que optimicen los resultados.

Es valioso, pues, orientarlos en la toma de conciencia de lo que están haciendo, en el fortalecimiento de su responsabilidad, ya que el aprendizaje es una actividad estratégica, planificable, que se puede aprender a aprender, contextualizando las nuevas adquisiciones en su entramado cognoscitivo y globalizando el conocimiento.

Creemos que los contenidos expuestos en este trabajo, seleccionados en función de su utilidad práctica y oportunidad psicopedagógica, generarán una relación positiva con la información que ya tienen acumulada, en los respectivos niveles educativos.

Esta nueva información o campo de experiencias que se les ofrece y pretende incorporarse a su estructura cognoscitiva, facilitándoles los materiales y estrategias adecuados, enriquecería el caudal de las actividades de aprendizaje en las categorías de contenidos conceptuales, procedimentales y actitudinales.

Favorecen también las posibilidades educativas de la interacción entre iguales y el trabajo cooperativo, el intercambio de roles y la tarea grupal, siendo importante aprovechar la potencialidad investigadora del trabajo en equipo.

Además, encontramos que las propuestas, en la medida que tienen sentido, motivan el aprendizaje, acortando las distancias con los contenidos de nueva incorporación, contribuyen al desarrollo de habilidades y a la maduración y afirmación de sus puntos de vista, pueden acrecentar la necesidad de ampliar o rectificar sus concepciones y descubrir que lo que se les ofrece es algo estimulante y deseable, y, por lo tanto, aquello que se les pide no está carente de sentido.

De manera conjunta, el aprendizaje generado por la acción educativa y los resultados del mismo, serán analizados a través de la evaluación continua, a fin de revisarlo y tomar decisiones sobre su orientación y desarrollo, para que pueda responder con eficacia a las demandas que genere el despliegamiento de estos contenidos, investigar y reflexionar sobre sus efectos individuales y sociales.

Coherente con lo expresado anteriormente, dicha evaluación ha de poner énfasis en el desarrollo de capacidades generales de los alumnos, más que en la cuantificación de conocimientos y habilidades aisladas, estar adecuada a la realidad del día a día y acomodarse a la diversidad, es decir, que la comprobación de los logros de algún objetivo concreto no quede excesivamente ligada a la habilidad de resolver un tipo determinado de actividad de evaluación.

De esta manera, es fundamental la detección de las condiciones de partida de cada alumno respecto de los temas incorporados al currículo, para mesurar sus progresos y realizar un seguimiento de las actividades llevadas a cabo por los alumnos, ya sean individuales o grupales, atendiendo a la maduración de sus esquemas conceptuales y procedimentales.

Se prevé, en tal sentido, evaluar los resultados de la aplicación de la metodología científica e intelectual, interpretación de informaciones, enriquecimiento del vocabulario específico, capacidad de análisis, aplicación de métodos de investigación y de verificación de hipótesis, comprensión y resolución de problemas, como así también la naturalidad y sencillez con que incorporar los nuevos temas al contexto anterior.

Con referencia a esta última acotación, señalaremos la importancia de la coordinación tutorial respecto de las programaciones establecidas y de la acción tutorial propiamente dicha, ya que mediante su actuación el centro interviene no sólo en el proceso madurativo de los adolescentes sino también capacitándolo para las opciones posteriores relacionadas con estudios y trabajo.

Es en la orientación personal, escolar, académica y profesional que consideramos de gran valor los diversos aspectos que relacionan los contenidos citados con la salud del adolescente, pero también con vistas a las etapas posteriores de la vida y a las interrelaciones sociales tanto actuales como futuras.

Suponemos que esta propuesta, que surge de observar la relación de los conocimientos actuales sobre los ritmos biológicos con el escolar adolescente, y basada en la importancia del estudio del tema y en la posibilidad de enriquecer la protección de su salud, es un planteamiento razonable, una idea que ponemos a prueba y sometemos a consideración.

Las expectativas ante el vasto trabajo científico desarrollado durante décadas acerca del tema, han convergido en la presente propuesta. Las consideraciones básicas de esta investigación educativa, encuadrada en la cotidianidad del adolescente escolarizado, son las relativas a la importancia de su salud en una etapa de intenso desarrollo, y la necesidad de conocer los recursos para protegerla y acrecentarla durante el tiempo en que dicha etapa transcurre.

La misma, además de presentar cambios físicos, psíquicos y sociales, con variabilidad y oscilaciones, procesos complejos pero totalmente naturales, se caracteriza por la fragilidad para asumir la libertad responsable, la contradicción en el mantenimiento de las cualidades de la voluntad, y la frecuente indiferencia ante todo tipo de planteamiento formal.

Entre las funciones de la vida de relación, el comportamiento es uno de los aspectos que merece especial atención, sobre todo si nos referimos a una etapa cambiante; de allí nuestro interés en concretar una investigación referente a los ritmos biológicos como comportamientos cíclicos, durante la pubertad y adolescencia.

Considerados dichos ritmos biológicos de manera detallada, nos damos cuenta que no se trata de un hecho casual ni del seguimiento pasivo de las condiciones ambientales externas, sino de una adaptación al entorno, fundamental para la

supervivencia de las especies; por esta razón prácticamente todos los seres vivos han desarrollado mecanismos para organizarse temporalmente.

Incluiremos aquí otras consideraciones, respecto de la historia y antecedentes de la Cronobiología que, entre los siglos XVIII y XX avanza sin pausa hasta nuestros días, y que se citan cronológicamente en Cronobiología, DÍEZ, 1997; en 1729 Mairan demuestra la existencia de ritmos circadianos en vegetales, concretamente en mimosa púdica; a mediados del siglo XVIII Linneo describe ritmos y diseña el reloj floral.

Pocos años más tarde Monceau demuestra que el ritmo no es el seguimiento de la temperatura externa; ya en el siglo XIX, concretamente en 1832, Candolle completa los trabajos de Linneo, determinando el período endógeno de la mimosa púdica; tres décadas más tarde, Oggle describe el ritmo circadiano de temperatura en el hombre; Darwin, por su parte, escribe en 1880 que los ritmos son una propiedad de las plantas.

A comienzos del siglo XX Simpson y Galbraigt demuestran que el ritmo circadiano de temperatura en primates se mantiene en condiciones constantes, Forel propone la existencia de un mecanismo de organización temporal en las abejas y Pfeffer demuestra el carácter endógeno de los ritmos en vegetales.

Hacia 1922 Richter describe las características de los ritmos circadianos en una multitud de mamíferos, y en 1929 Von Economo destaca la importancia del hipotálamo en los ciclos del sueño; en el año 1935 Bünning propone el carácter genético de los ritmos, calcula τ en plantas e insectos y, en 1948 Nauta relaciona los ritmos de sueño con los núcleos supraquiasmáticos.

A partir de la segunda mitad del siglo XX se consolidan los conceptos y se enriquece el vocabulario específico; los progresos tecnológicos relacionados con la investigación, como la microscopia, permiten diferenciar estructuras del sistema nervioso; la bioquímica y la genética manifiestan avances decisivos; en 1950 Pittendrigh describe las características del reloj biológico, define el encarrilamiento y demuestra la estabilidad del período respecto de la temperatura.

Mediante unos vuelos transoceánicos transportando abejas, cinco años más tarde Renner realiza experimentos acerca de los cambios de horario; pero es en este año 1955 cuando Halberg divulga el término circadiano, desarrolla el análisis del cosinor, realiza experimentos de sincronización social y aplica los conocimientos sobre ritmos a la práctica clínica y farmacológica; otro nombre que destaca en la Cronobiología es el de Aschoff, que en 1959 define el *zeitgeber*, propone las reglas que llevan su nombre y realiza importantes experimentos de aislamiento con humanos, junto con Wever.

A partir de la década de los años '60 se intensifican los trabajos que relacionan la Neurología con la Cronobiología; Richter propone el hipotálamo como el lugar donde se regulan los ritmos; Moore y Stephan demuestran el papel de los núcleos supraquiasmáticos en la génesis de los ritmos; por su parte, Daan y Pittendrigh publican varios trabajos que constituyen referencias definitivas sobre las características de los relojes biológicos.

Las investigaciones y descubrimientos que sirven de base y marco a este trabajo, comprenden las llevadas a cabo en Cataluña, en la Universidad de Barcelona, especialmente por el grupo pionero en el estado español, encabezado por el doctor

Antoni Díez del Departamento de Fisiología Humana y Nutrición de la Facultad de Farmacia, también en la Universidad Autónoma de Barcelona, y en general en España y Europa, como las concretadas por la Sociedad Europea de Cronobiología y la Sociedad Francófona de Cronobiología.

En el continente americano es amplia y abundante la investigación, sobre todo en los EUA, también en Canadá, México, Argentina, Brasil en el aspecto educativo, y en tantos otros países donde, en la actualidad, las investigaciones están incorporadas a las actividades académicas universitarias, y en hospitales y fundaciones.

En 1994, V. PUIGDEVALL de la Unidad de Endocrinología del Hospital del Insalud de Soria, y C. LAUDO del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valladolid, publican en “Endocrinología” un artículo acerca del papel de la glándula pineal en la regulación de los ritmos biológicos humanos, afirmando que “su estudio ha pasado, en la última década, de ser una curiosidad biológica, considerada tradicionalmente un órgano marginal del sistema neuroendocrino, a constituir un campo con enormes implicaciones en la Medicina Clínica”; el equipo realiza una revisión que examina además algunos trastornos del reloj biológico humano, como los del sueño, las consecuencias del trabajo a turnos, el jet-lag, la función de la melatonina y las perspectivas futuras de su empleo en la resincronización del reloj biológico.

De 1996 es la publicación de R. HERMIDA et al. “Variación circadiana de la secreción de la hormona de crecimiento en prepúberes normales, comparación entre el retraso del crecimiento y la deficiencia hormonal”. Este grupo de investigadores españoles realizaron un estudio exploratorio sobre una muestra de 141 chicos en tres grupos: 13 con deficiencia de la hormona de crecimiento, 36 de baja estatura, 61 de muy baja estatura, y un grupo de referencia de estatura normal. Todos compartían una dieta normal y los resultados, en todos los grupos, evidenciaron un ritmo circadiano en la secreción de dicha hormona.

En 1998 se publica en el American J. Physiologic el artículo que, bajo la coordinación del doctor Miquel Llobera, catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la UB, redactan A. BENAVIDES y colaboradores “Ritmo circadiano de la actividad de lipoproteína lipasa y lipasa hepática en el metabolismo intermedio de rata adulta”

Citaremos también la importancia de esta área de la ciencia en las aplicaciones clínicas y farmacológicas, relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades de mayor o menor importancia desde el punto de vista de la morbilidad. En tal sentido, son destacables las investigaciones realizadas en patologías relacionadas con la ceguera, al ser la luz el encarrilador del ritmo circadiano quizá más importante.

Otro aspecto no menos importante es el relativo a los trastornos del sueño, algunos de los cuales son muy conocidos por su frecuencia, como las parasomnias entre las que podemos citar el sonambulismo, el insomnio, las pesadillas, el bruxismo, la somnolencia y los movimientos de automecimiento, que afectan en cierta medida a los niños y adolescentes.

La seriedad con que se ha abordado el tema en los países más desarrollados ha dado como resultado la incorporación hospitalaria de las modernas Unidades del Sueño, con las que contamos en los más grandes hospitales, especialmente en nuestra ciudad,

ligados a las especialidades de Endocrinología Pediátrica y Medicina de la Adolescencia o a la Neurología; a todo ello se suman las investigaciones y publicaciones del doctor Eduard Estivill, de la Unidad de Trastornos del Sueño del Instituto Dexeus de Barcelona, en el ámbito de la Pediatría.

Esta tarea diversa y a la vez integrada, sólida y continuada, de la investigación biológica, médica y farmacológica, en bien de la salud del hombre, tiene implicaciones en la medicina preventiva; creemos, por tanto, que puede servir de base a la promoción de la salud propuesta en este trabajo.

Con respecto a las investigaciones que realicé como profesora en el ámbito de la enseñanza de las Ciencias de la Naturaleza, a partir de 1972 tuve la oportunidad de participar en los programas de Educación para la Salud que comenzaron a aplicarse en los institutos dependientes de la Dirección Nacional de Enseñanza Media y Superior en Argentina.

Uno de ellos consistió en la capacitación del profesorado de la especialidad en los diversos aspectos que comprende la prevención del consumo de drogas por los adolescentes, se realizó durante un período en que el tema adquirió especial relevancia, entre los años 1977 y 1982, la participación fue total a nivel nacional y la iniciativa de las Naciones Unidas, ya que se trató de un proyecto de la UNESCO.

Durante el curso escolar 1988/1989 tuve también ocasión de integrar un equipo de investigación que realizó un estudio comparativo acerca de los hábitos de salud de los escolares de Cataluña y de los escolares de diferentes países europeos, como parte del Programa de Educación para la Salud en la Escuela, del Departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya.

Durante el curso 1997/1998, y como parte del programa de doctorado, realicé una investigación exploratoria, de carácter experimental, con el objeto de estudiar algunos hábitos de salud de los escolares catalanes, sobre una muestra de alumnos que cursaban el bachillerato unificado polivalente (BUP) en el instituto "Barcelona-Congrés" de esta ciudad.

Concretamente, 227 alumnos de diez grupos clase, dos del primer nivel y cuatro de cada uno de los sucesivos, agrupados de la siguiente manera: 24 alumnas de primer curso, 42 de segundo curso y 50 de tercero; 28 alumnos de primer curso, 38 de segundo curso y 45 de tercero de BUP.

Se aplicó un cuestionario cerrado de 24 preguntas que aportaron datos personales, familiares y convivenciales, sobre el estado físico, hábitos alimentarios y actividad, el ritmo vigilia-sueño y las dificultades asociadas a él, y la distribución del tiempo de actividad y ocio.

El trabajo previo tendiente al conocimiento del estado de la cuestión, se concretó a través de sucesivas entrevistas en la Universidad de Barcelona, con el doctor Miquel Llobera y el doctor Antoni Díez; el doctor Rodríguez Hierro, endocrinólogo del hospital universitario Sant Joan de Deu facilitó el conocimiento de los trabajos que, sobre la función de la hormona melatonina, realiza la doctora Susan Webb en el Hospital de Sant Pau y en la Universidad Autónoma de Barcelona.

El doctor Eduard Estivill me facilitó las publicaciones que, como resultado de su actividad como médico pediatra en la Unidad de Trastornos del Sueño del Instituto Dexeus, realizó sobre trastornos del sueño en la infancia, encaminados especialmente a clarificar las dificultades por las que atraviesan los padres jóvenes de niños pequeños, relativas al tema.

En oportunidad del encuentro nacional de Cronobiología, en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid, cuya organización estuvo coordinada por el doctor Julio Ardura, tuve ocasión de participar mediante la exposición del estudio de campo citado, así como también de actualizar y ampliar los datos con que contaba para dar una forma más concreta a esta investigación.

El Departament d'Educació de la Generalitat de Catalunya, favoreció la realización del estudio de campo en los institutos; además me informó de la tarea conjunta que se realiza en el IES Joan Amades entre los responsables de ONCE y el Departament d'Educació, para asistir de forma adecuada a los escolares invidentes y con problemas de visión más o menos complejos, en Barcelona.

De los hospitales universitarios de nuestra ciudad, el Materno-Infantil de la Vall d'Hebrón cuenta con una unidad de Endocrinología Pediátrica y Medicina de la Adolescencia a cargo del doctor Diego YESTE, con quien realicé una entrevista de actualización de datos y que me permitió, además, conocer el trabajo que se lleva a cabo en Pediatría en el aspecto neurológico del sueño, trastornos como el síndrome de retraso de fase y otros.

Allí mismo, la doctora Neus GONZÁLEZ, responsable de la sección de Electrofisiología de la Unidad del Sueño, puso a mi disposición la bibliografía más actualizada sobre el aspecto neurológico del tema de la investigación, así como también datos clínicos teóricos sobre los procedimientos y protocolos más modernos de diagnóstico y tratamiento.

A través del estudio poblacional, constituido por los cuestionarios y pruebas, experiencias y observaciones, realizados a los alumnos que cursan la educación secundaria obligatoria y bachillerato, que se suman a las entrevistas realizadas a médicos especialistas por medio de los cuales contamos con los datos a que nos referimos anteriormente, se han podido reunir resultados que creemos que poseen una consistencia capaz de sustentar esta hipótesis.

El interés, por tanto, no se reduce a la conjunción de hechos relativamente aislados que se relacionan, sino que pretende acrecentar estos conocimientos, adicionando hechos, conforme estos se conocen; predecir otros nuevos y pensar en nuevas relaciones entre fenómenos y sugerir aplicaciones prácticas.

Ante estas consideraciones nos ha parecido que el tema exhibe una consistencia razonable, con hechos bien establecidos, que pueden generar predicciones definidas; dichas predicciones surgieron, según nuestro modo de ver, de las premisas representadas por los contenidos que conforman la contextualización del tema, estructurados en tres ejes o aspectos básicos, a saber, el endocrinológico, el metabólico y el neurológico, que configuran el marco teórico, que exponemos a continuación.

CONTEXTUALIZACIÓN DEL TEMA

LA VIGILIA Y EL SUEÑO, Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

1- El hipotálamo y los núcleos supraquiasmáticos (NSQ).

2- Tracto retinohipotalámico

3- La glándula pineal; síntesis de melatonina; la hormona en la pubertad; alternancia melatonina-cortisol y melatonina-catecolaminas.

4- Unidad funcional hipotálamo-hipófisis.

5- Estudio funcional del sistema circadiano y del reloj biológico o marcapasos; ritmos circadiano, ultradiano, infradiano y circaseptano; encarriladores, la luz; métodos cronobiológicos de representación gráfica y de análisis.

1- El hipotálamo y los núcleos supraquiasmáticos (NSQ).

La actividad coordinada de los diferentes tejidos favorece la supervivencia del organismo, y los mecanismos de adaptación al ambiente; el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) destacó las diferencias entre el ambiente externo que nos rodea y el medio interno que baña las células del cuerpo, concluyendo que a medida que somos capaces de controlar la composición del ambiente interno, alcanzamos más independencia.

Walter Cannon (1871-1945) acuñó el término homeostasis para describir la tendencia del cuerpo normal a mantener estados estacionarios, especialmente la constancia del medio interno; la homeostasis es alcanzada por la coordinación de un conjunto complejo de procesos fisiológicos a través de comunicaciones químicas y/o eléctricas entre los tejidos que logran respuestas apropiadas, y en ellos los sistemas nervioso y endocrino, relacionados estrecha y coincidentemente, desempeñan un papel primordial.

Los neurotransmisores que transmiten rápidamente sobre cortas distancias, las hormonas más lentamente sobre distancias más largas, regulan durante minutos, horas o días, funciones como la osmolaridad, las tasas metabólicas, los ciclos reproductivos y la modificación del comportamiento.(ECKERT, 1999).

En una fase temprana del desarrollo embrionario de los vertebrados, el extremo anterior del tubo neural se diferencia en prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Estas divisiones primarias se subdividen y dan origen más tarde a estructuras específicas del encéfalo adulto. (ROUVIÈRE, 1956).

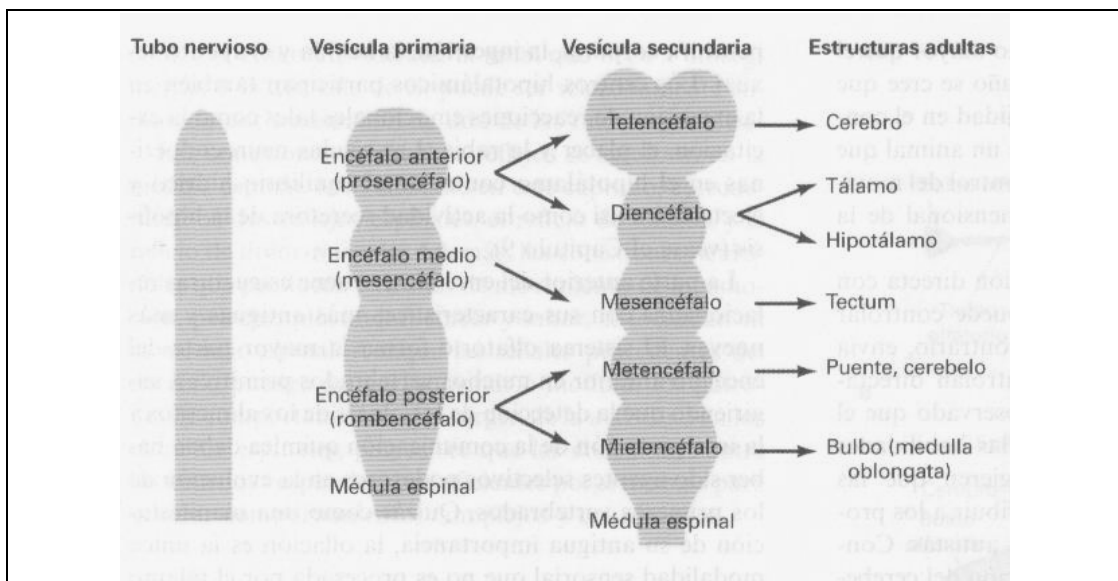


Figura 1.1: Desarrollo encefálico de los vertebrados. (ECKERT, 1999).

El primero de ellos formará el telencéfalo que dará origen al cerebro, y el diencéfalo, ubicado en posición central, que a su vez contiene tálamo e hipotálamo; de hecho, el suelo del prosencéfalo, en su porción anterior origina el tallo hipofisario o infundíbulo y la neurohipófisis o hipófisis posterior, y el hipotálamo; este último, que yace bajo el tálamo y constituye el piso del tercer ventrículo, es un importante centro de integración y regulación, vincula los sistemas nervioso y endocrino. (VILLÉE, 1998).

Regula el desarrollo corporal y mental, el crecimiento, la sexualidad y reproducción de las especies; contiene diversos cuerpos neuronales que constituyen diferentes núcleos hipotalámicos, entre los cuales citamos el supraquiasmático, estructura básica del sistema circadiano, que organiza temporalmente los procesos fisiológicos y etológicos del organismo, también llamado reloj biológico o marcapaso, que regula el ritmo vigilia-sueño.

El tálamo, por su parte, en los vertebrados no mamíferos, es un centro de retransmisión de mensajes motores y sensoriales; en cambio en los mamíferos, todos los mensajes sensoriales, excepto los procedentes de los receptores olfatorios, son enviados a las zonas sensoriales del cerebro.

El nombre hipotálamo fue acuñado por W. Hiss en 1893 para describir la región subtalámica, aunque la neuroendocrinología se inició alrededor de 1930 cuando el matrimonio Scharrer describió el fenómeno conocido como neurosecreción; demostraron que ciertas hormonas del hipotálamo sintetizaban, transportaban y secretaban por sus axones diversas sustancias de naturaleza peptidérgica, que en conjunto regulaban la función de otra glándula situada debajo, la hipófisis o pituitaria.

Esta regulación hipotalámica se ejercía por vía nerviosa en la hipófisis posterior y por vía sanguínea en la adenohipófisis, según demostró Harris en 1947; en las dos décadas siguientes se obtienen extractos hipotalámicos con propiedades estimuladoras o inhibitoras sobre las diferentes hormonas hipofisarias.

Finalmente en 1966 se aísla y sintetiza la hormona liberadora de tirotrópina; en 1971, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); la hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (GIH), conocida también como somatostatina (SS), en 1973; algunos años después, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (1981); y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), en 1982.

La vascularización del hipotálamo procede de diversas arterias; la zona anterior supraquiasmática comparte las arterias perforantes anteriores, ramas de las arterias cerebrales anteriores y la arteria comunicante anterior, con el quiasma óptico; su oclusión quirúrgica ocasiona sintomatología endocrina y vegetativa al impedir la irrigación de los núcleos hipotalámicos correspondientes.

El hipotálamo inferior es irrigado por las arterias hipofisarias superiores, ramas de la carótida interna, mientras los núcleos hipotalámicos posteriores reciben vascularización a partir de la arteria comunicante posterior (los inferiores), y de las arterias cerebrales posteriores (los situados más arriba); el sistema venoso recoge la sangre en la vena cerebral basal y a través de las venas hipofisarias anteriores a las venas cerebrales internas, drenando todas ellas en la vena cerebral magna; adicionalmente hay estructuras venosas que confluyen a partir de vasos portales en el seno cavernoso. (WEBB, 2000).

Situándonos en la zona basal del cerebro, el hipotálamo ocupa una posición central en el sistema límbico. Originalmente, el término límbico (“borde”), se utilizaba para describir la corteza cerebral que, como un anillo, a cada lado del cerebro, circundaba el hipotálamo y el grupo de estructuras relacionadas; pero a medida que se conocen mejor sus funciones, el término se ha ampliado para referirse a todos los circuitos neuronales íntimamente vinculados con la conducta general y con las emociones; en el contexto de las estructuras anatómicas del sistema límbico, el hipotálamo, sumamente pequeño, de sólo unos pocos centímetros cúbicos, constituye una pieza central desde el punto de vista fisiológico. (GUYTON et al., 2001).

Ocupa aproximadamente un 2% del volumen cerebral, situado por detrás de la hipófisis a la que lo une el tallo hipotalámico-hipofisario; la superficie ventral o *tuber cinereum*, se delimita anteriormente por el quiasma óptico, posteriormente por los cuerpos mamilares y lateralmente por los tractos ópticos y los lóbulos temporales. El infundíbulo emerge del centro del *tuber cinereum* y se orienta hacia abajo y adelante.

El centro del hipotálamo está lleno de líquido cefaloraquídeo, ya que constituye el tercer ventrículo, limitado por una línea de células endimarias y comunicado por delante con los ventrículos I y II a través del agujero de Monró, y con el IV ventrículo a través del acueducto de Silvio; en un corte sagital pueden observarse los recesos del III ventrículo, supraóptico encima del quiasma, y el infundibular.

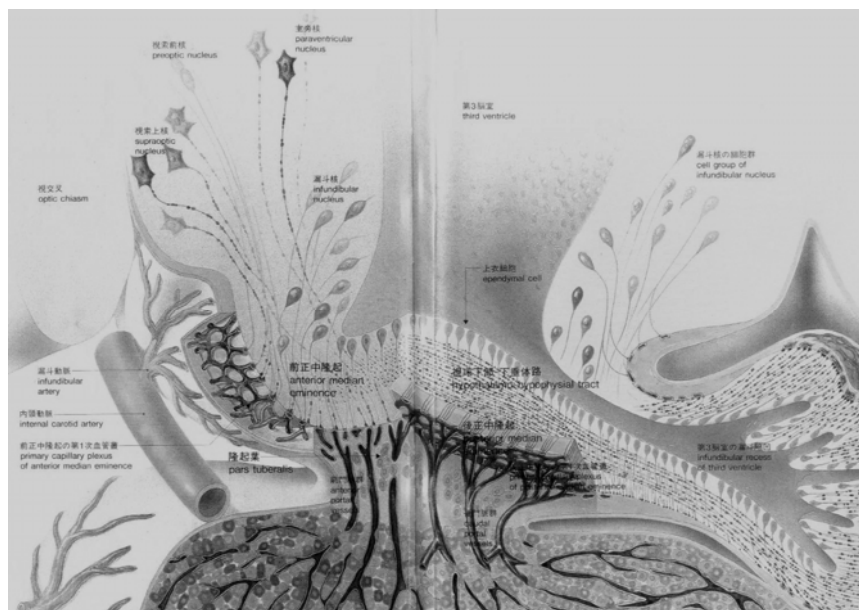


Figura 1.2: Interior del tercer ventrículo y células endimarias. (MATSUMOTO, 1992).

En el hipotálamo podemos distinguir una zona media en la que abundan los cuerpos neuronales llamados núcleos hipotalámicos, y separada de ella por un haz de fibras nerviosas denominado fórnix, la porción lateral que contiene básicamente fibras nerviosas y los núcleos son escasos; en la zona medial los núcleos son de naturaleza neurosecretora y entre otras funciones regulan la actividad hipofisaria a través del tracto hipotalámico-neurohipofisario que alcanza la hipófisis posterior, y del tracto hipotalámico-tuberoinfundibular que alcanza la eminencia media.

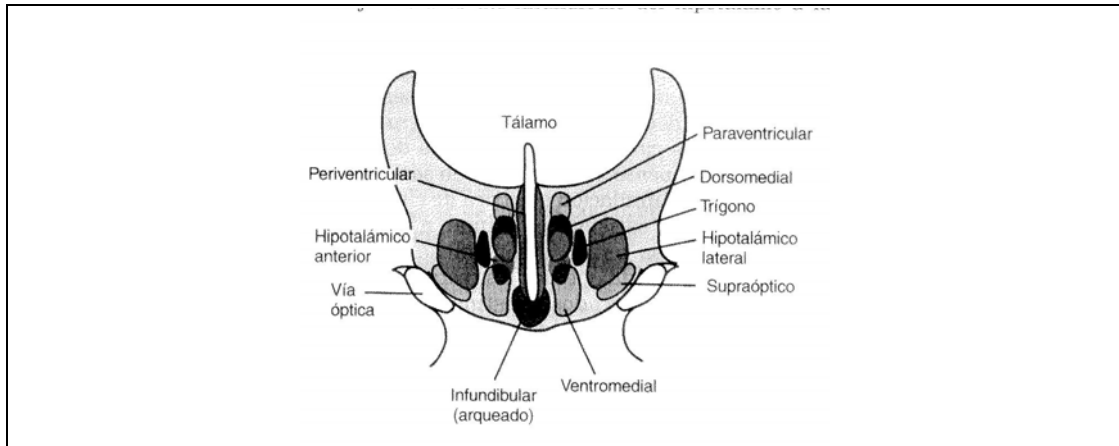


Figura 1.3: Corte coronal del hipotálamo donde se observan las posiciones mediolaterales de los núcleos hipotálamicos respectivos. (GUYTON, 2001).

La mayoría de las demás neuronas hipotálamicas, situadas en la zona lateral, regulan diversas funciones, sobre todo de naturaleza vegetativa, como la sensación de saciedad, la temperatura corporal, el ritmo sueño-vigilia y las conductas emocional y sexual; estas estructuras están íntimamente relacionadas con otros centros nerviosos localizados en el tronco cerebral y con el sistema límbico al que nos referíamos anteriormente. (WEBB, 2000).

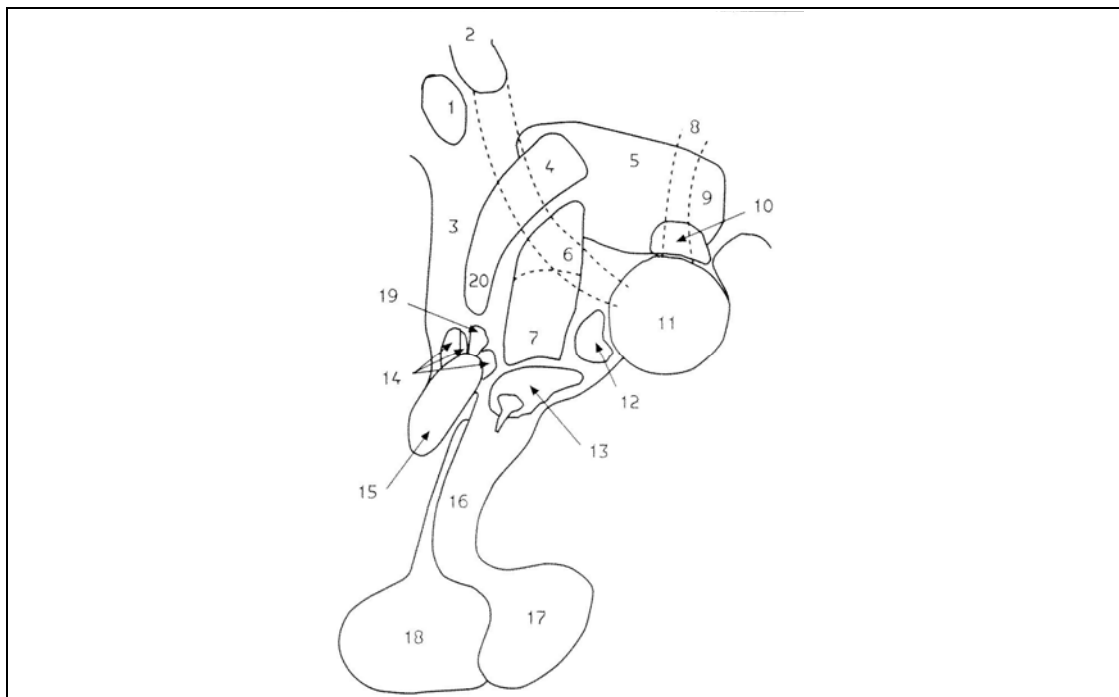


Figura 1.4: Corte sagital del área hipotálamico-hipofisaria humana y principales núcleos: 1, comisura anterior; 2, fórnix; 3, área preóptica; 4, n. paraventricular; 5, área dorsal; 6, n. dorsomedial; 7, n. ventromedial; 8, tracto mamilotalámico; 9, área posterior; 10, n. supramamilar; 11, n. mamilar medio; 12, n. premamilar; 13, n. arcuato; 14, n. supraóptico; 15, quiasma óptico; 16, infundíbulo; 17, neurohipófisis; 18, adenohipófisis; 19, n. supraquiasmático; 20, área hipotálamica anterior. (WEBB, 2000).

Los principales núcleos hipotalámicos de la zona medial son, además del supraquiasmático que nos ocupa en este estudio, el preóptico medial, el periventricular, el paraventricular, el hipotalámico anterior, el dorsomedial, el ventromedial, el arcuato o infundibular, el subventricular, el hipotalámico posterior, y el premamilar; en la zona lateral el preóptico lateral, el supraóptico, el hipotalámico lateral y el complejo tuberomamilar.

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) es considerado la estructura principal del sistema circadiano que, en los mamíferos y el hombre, organiza, tal como ya adelantamos, los procesos fisiológicos y conductuales del organismo, desde el punto de vista temporal.

En 1967 Richter descubre que las grandes lesiones del hipotálamo medial alteran los ciclos circadianos de comida, bebida y actividad en ratas; después se vio que las lesiones específicas del NSQ del hipotálamo medial alteraban numerosos ciclos circadianos, incluyendo los del sueño. (PINEL, 2001).

De todas maneras, se conocen las características anatómicas del NSQ en mamíferos, incluso en humanos, pero la relación fisiológica con el ritmo circadiano continúa en constante estudio. (DAVIS et al., 1999).

La estructura del NSQ no es homogénea en lo que se refiere a las neuronas, ni tampoco a las células gliales. Las primeras se pueden clasificar en diferentes tipos, basándose en los neurotransmisores o en el contenido péptido, en la morfología y en la actividad eléctrica, dando origen a subdivisiones; las características específicas de las mismas son cuestiones fundamentales de la neurobiología, su origen encefálico, los genes implicados y los rasgos fenotípicos. (DIJK et al., 1999).

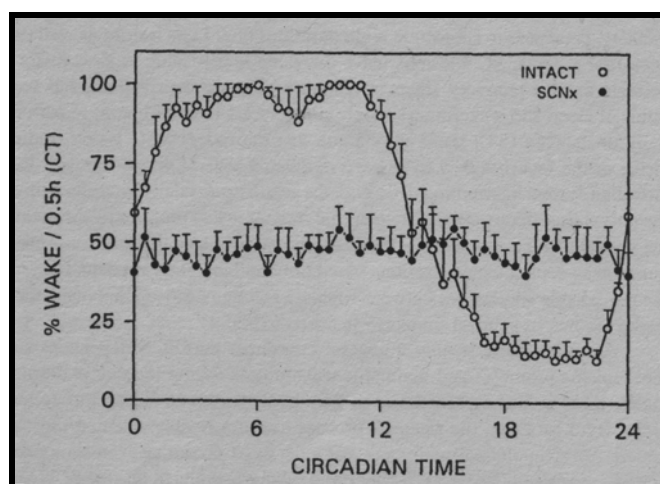


Figura 1.5: Control circadiano y homeostático de la vigilia y el sueño, rol funcional del núcleo supraquiasmático: gráfica de distribución temporal del período de vigilia (wake) en un primate; por medio de registros efectuados cada media hora, se observa que con el NSQ lesionado (círculos negros) respecto del NSQ intacto (círculos blancos), se incrementa el sueño en, aproximadamente, cuatro horas. (DIJK, 1999).

El NSQ se relaciona a través de vías aferentes y eferentes; las vías aferentes aportan al NSQ información del mismo hipotálamo, de otras zonas del sistema nervioso y del exterior, como es el caso del tracto retinohipotalámico (TRH), formado por los axones de una pequeña proporción de células ganglionares de la retina que se proyectan al NSQ, principalmente al área ventrolateral.

El TRH es necesario para la sincronización fótica con el ciclo exterior de luz y oscuridad. El principal neurotransmisor de esta vía es el glutamato, aunque también lo son el n-acetil aspartil glutamato (NAAG) y la sustancia P (neurotransmisor entérico).

El tracto geniculohipotalámico (TGH) está formado por los axones de neuronas que provienen del cuerpo geniculado lateral, estructura que forma parte de la vía óptica y donde se proyectan un gran número de células ganglionares de la retina; recíprocamente, el núcleo geniculado lateral, recibe proyecciones provenientes del NSQ; podría ser la principal vía de entrada de señales no fóticas al sistema circadiano. Los principales neurotransmisores del TGH son el 4-aminobutirato, llamado también ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el neuropéptido Y.

También llegan axones provenientes del rafe, en la línea media de la protuberancia y del bulbo, donde existen varios núcleos delgados denominados núcleos del rafe, que podrían ser otra vía de integración fótica y el neurotransmisor es la serotonina, que como se verá interviene en la formación de melatonina.

Por último las neuronas tuberomamilares del hipotálamo posterior, zona que interviene en la memoria y orientación espacial, son vías aferentes en las cuales el neurotransmisor principal es la histamina.

Las vías eferentes del NSQ se dirigen al propio hipotálamo y a otras zonas del sistema nervioso como el sistema límbico; entre las primeras citamos las que se dirigen al núcleo paraventricular (NPV) que podrían regular ritmos hormonales; a su vez del NPV salen eferencias hacia la pineal a través de los ganglios postganglionares de la cadena simpática.

Hallamos además las que van al área preóptica, sobre todo al núcleo preóptico medio, relacionado con la regulación de la temperatura, el balance de fluidos y la conducta sexual; y al área retroquiasmática, de donde salen señales a los hemisferios cerebrales encargadas de regular el estado conductual y la integración neocortical, al tronco encefálico (regulación autonómica), y a la médula espinal (control sensoriomotriz).

Las eferencias del NSQ hacia el exterior del hipotálamo, van al núcleo paraventricular del tálamo que interviene en la regulación de la locomoción; al núcleo genicular lateral; y al sistema límbico, que interviene en la regulación de la memoria y del tono afectivo.

Muchas zonas del tálamo y del hipotálamo tienen proyecciones cruzadas y además reciben señales directas desde las células ganglionares de la retina hacia el NSQ; los neurotransmisores a los cuales nos hemos referido se sintetizan en el NSQ o llegan a él, pueden ser excitadores o inhibidores y la mayoría de ellos son neuropéptidos; de los sintetizados en el mismo NSQ, el GABA es el más abundante, es inhibitorio y se halla en todas las neuronas que tienen sus somas en el NSQ, por eso

todas las eferencias lo contienen y gran parte de las sinapsis entre las neuronas del mismo núcleo hipotalámico son debidas a él y constituyen circuitos inhibidores; sus niveles presentan un ritmo circadiano con un máximo en el CT13-16 (circadian time entre las 13 y las 16 horas).

Los péptidos sintetizados en la zona ventrolateral del NSQ se caracterizan porque su secreción está modulada por estímulos fóticos y su concentración en el NSQ se mantiene constante en condiciones de oscuridad, es decir que el ritmo no es endógeno; uno de ellos es el péptido intestinal vasoactivo (VIP) que interviene en las sinapsis neuronales de fibras aferentes como el TRH, el TGH y el rafe y en otras del mismo NSQ, incluso en la zona dorsomedial.

Los niveles de VIP presentan un ritmo circadiano en condiciones de luz-oscuridad (LD), siendo los niveles más elevados a la noche. Este ritmo no es endógeno: en DD incrementa los niveles de VIP y se mantienen constantes, y la enucleación o eliminación de los glóbulos oculares también incrementa la cantidad de VIP, haciendo desaparecer el ritmo.

En condiciones de iluminación constante (LL) de 400 lux disminuye progresivamente llegando al mínimo a las 16 horas después y manteniéndose en estos niveles al menos hasta 36 horas. Esta disminución es proporcional a la duración e intensidad de la luz.

En la misma zona se sintetiza el péptido liberador de gastrina (gastrin releasing peptide GRP), de concentración 1/10 la de VIP y coincidiendo a veces en las mismas células de síntesis; en LD los niveles de GRP son altos durante la luz, con un pico al CT12, pero no existe en DD, el ritmo no es endógeno y su respuesta a la luz es contraria a la del VIP.

Los péptidos sintetizados en la zona dorsomedial del NSQ, vasopresina (VP) y somatostatina (SS), se caracterizan porque su secreción no está modulada por estímulos fóticos, y el ritmo circadiano de su concentración en el mismo, tiene carácter endógeno.

La VP es el más abundante en el NSQ y tiene un ritmo circadiano en el líquido cefaloraquídeo con un pico a CT4-8, que no tiene relación con la vasopresina sistémica. La SS se halla en el centro del NSQ, en menor proporción que el resto y presenta un ritmo circadiano en LD y en DD con un máximo al CT4.

Dos neurotransmisores de niveles bajos en el NSQ, son las catecolaminas noradrenalina (NA) y dopamina (DA), pero que pueden intervenir en la regulación de las señales del TRH al NSQ; por otra parte, en el NSQ fetal se ha hallado abundancia de mRNA para el receptor D1 de la DA, lo que sugiere que podría actuar de señal de comunicación entre el reloj biológico fetal y la madre.

Entre los neurotransmisores transportados desde el exterior del NSQ mencionaremos la histamina que proviene del núcleo tuberomamilar del hipotálamo y alcanza en el NSQ la máxima concentración de todo el sistema nervioso central; el neuropéptido Y para el cual se ha comprobado un ritmo circadiano endógeno y que podría estar relacionado con la respuesta fotoperiódica (fotoperíodo: horas diarias de luz solar); y el glutamato y la serotonina que trataremos en detalle en este trabajo, al

referirnos al tracto retinohipotalámico y a la síntesis de melatonina, respectivamente. (DÍEZ et al., 1997).

Con respecto a los genes que están implicados en los ritmos circadianos, el principal avance llegó con el descubrimiento y localización del gen *Clock* (*circadian locomotor output cycles kaput*) anuladores de los ciclos circadianos de actividad locomotora, una mutación genética de los ratones; los portadores de dicho gen presentan ritmos de desarrollo libre inicialmente más largos de lo normal y al ser sometidos a un ambiente de oscuridad constante, pierden todos los ritmos circadianos.

En 1997, KING et al. clonaron y caracterizaron el gen *Clock*, información que proporcionaría importantes pistas acerca de los mecanismos moleculares normales de los ritmos circadianos. (PINEL, 2001).

El estudio se centró en el papel de los osciladores endógenos que permiten y regulan el ritmo circadiano; esto sitúa a *Clock* en un rol específico, el de oscilador endógeno con carácter genético, que además forma parte del feed-back retina-NSQ; por otra parte, es importante filogenéticamente, ya que se ha observado, como se explica en dicha investigación, el control fisiológico y del comportamiento, en distintos tipos de organismos como levaduras, *Drosophila* y mamíferos, respecto de los citados ritmos.

Los elementos potencialmente relacionados y asociados a *Clock* fueron aislados en un *screen* dihíbrido y uno de ellos, el *Bmal1*, fue coexpresado con *Clock* y *Per1* (período), en localizaciones de los relojes biológicos ya conocidas del cerebro (NSQ) y la retina.

El gen *Clock* del ratón codifica una proteína bHLH-PAS, regulan los ritmos circadianos y están relacionados con los factores de transcripción que actúan como heterodímeros. (GEKAKIS et al, 1998).

En las neuronas del NSQ las proteínas CLOCK y BMAL1 (identificada como un componente probable del reloj circadiano, con una estructura bioquímica que la relaciona con *Clock*, homólogo componente del reloj en mamíferos), se unen gracias a la proteína específica PAS, constituyendo un heterodímero CLOCK-BMAL1.

Éste penetra en los núcleos celulares y se une, por una secuencia promotora E-Box, a un gen del oscilador *Per* (período), *Per1*, *Per2* o *Per3*, activando así la transcripción de este gen; es decir que los heterodímeros CLOCK- BMAL1 se relacionan con las oscilaciones transcripcionales *Per*, las cuales serían subyacentes a la ritmicidad circadiana.

Después de un período de latencia, se manifiestan a través de tres proteínas PER1, PER2 y PER3, que a su vez bloquean el efecto o acción de CLOCK-BMAL1, cerrando así el bucle de retroacción negativa; la manera por la cual este ciclo provoca las reacciones neuronales de resincronización (potencial de membrana), continúan siendo objeto de estudios. (SILBERNANGL et al., 2001).

Lo básico y fundamental de la oscilación circadiana sería el establecimiento de un régimen alternante de la activación del gen *Per* mediante heterodímeros CLOCK-BMAL1 y la inhibición dependiente de PER de esta activación, responsable a la vez de las fases de aumento y disminución en los niveles de los transcritos *Per*.

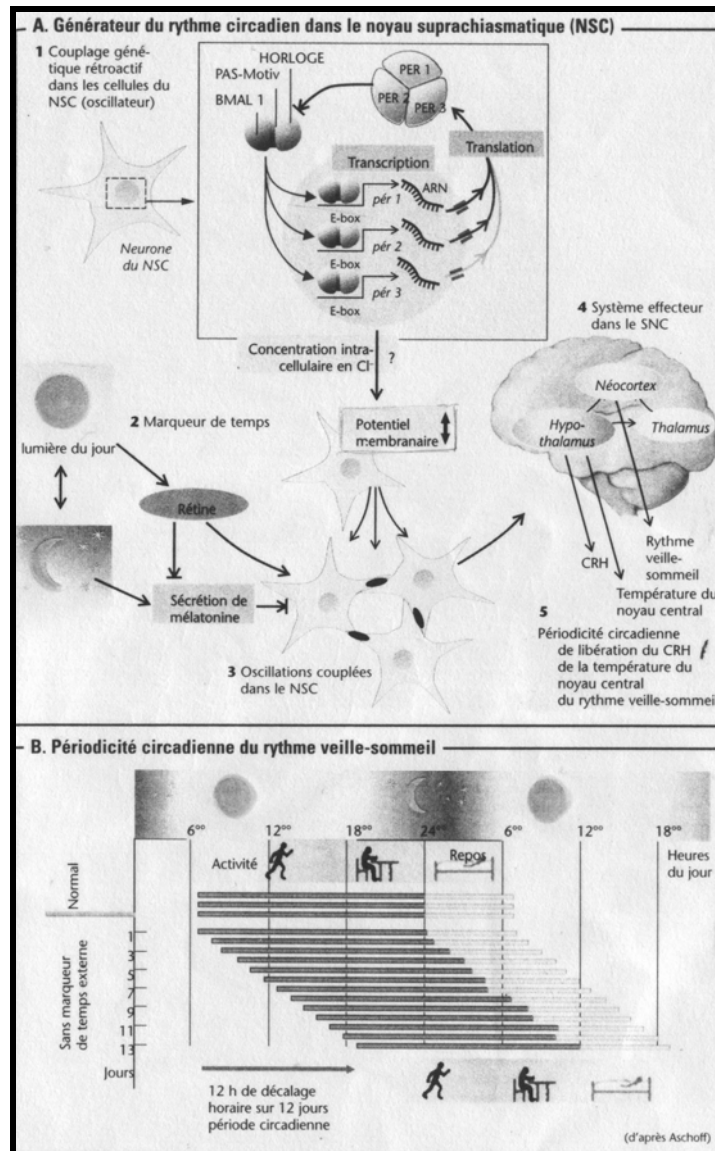


Figura 1.6: a) Generación del ritmo circadiano en el núcleo supraquiasmático, genes implicados. b) Periodicidad circadiana del ritmo vigilia-sueño, influencia de la luz. (SILBERNANGL, 2001).

Los primeros estudios genéticos se realizaron en gemelos monocigóticos, en los cuales se estudiaron los hábitos de sueño, duración, calidad, frecuencia de breves siestas, observándose que eran totalmente independientes de los factores ambientales y también de otras características fisiológicas, y de patologías como la depresión o ansiedad.

Los estudios realizados a través de técnicas como la polisomnografía y también los cuestionarios a voluntarios, evidencian que la acción genética es determinante; también se observó a través de los resultados de los EEG (electroencefalogramas), que las variaciones genéticas son tanto cuantitativas como cualitativas. (KILDUFF et al., 1999).

2- Tracto retinohipotalámico

El sistema visual humano es extraordinario en la cantidad y la calidad de información que aporta, tanto la localización, el tamaño, la forma y la textura de los objetos, como el movimiento, dirección y velocidad relativa, captada en una amplia gama de intensidades de los estímulos; pero además de este proceso inicial determinado por la óptica del ojo, se suceden una serie de mecanismos moleculares, celulares y de circuitos por los cuales la luz es traducida en señales eléctricas en la retina, que se transmiten hacia el encéfalo.

A pesar de su localización periférica, la retina o porción nerviosa del ojo es parte del SNC, ya que durante el desarrollo se constituye como una evaginación del diencefalo denominada vesícula óptica, la cual sufre luego una invaginación para formar la copa óptica; la pared interna de la misma da origen a la retina, y la externa al epitelio pigmentario, estructura con contenido de melanina que reduce hacia atrás dispersando la luz que ingresa al ojo y desempeña un papel importante en el mantenimiento de los fotorreceptores. (PURVES, 2001).

La retina comprende un circuito neural complejo que convierte la actividad eléctrica graduada de los fotorreceptores en potenciales de acción que viajan hasta el encéfalo a través del nervio óptico; si bien posee los mismos tipos de elementos funcionales y neurotransmisores hallados en otras zonas del SNC, existen sólo algunas clases de neuronas en la retina, entre las cuales citamos los fotorreceptores, es decir, los conos y bastones sensibles a la luz; las células bipolares cuyos axones establecen sinapsis con las prolongaciones dendríticas de las células ganglionares; y estas últimas, cuyos axones a su vez forman el nervio óptico, realizando un recorrido recto hasta el quiasma óptico en el diencefalo.

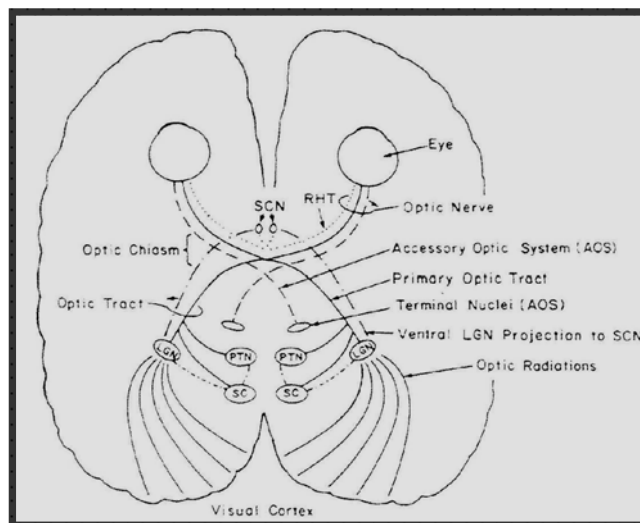


Figura 2.1: Esquema de las vías visuales desde la retina al cerebro (corteza visual en el lóbulo occipital), donde se muestran las que van a los núcleos supraquiasmáticos. SCN (NSQ). RHT (TRH). AOS: sistema óptico accesorio. LGN: núcleo geniculado lateral. (DÍEZ, 1997).

Aproximadamente el 60% de estas fibras cruzan en el quiasma y el resto continúa hacia atrás del mismo formando la cintilla óptica. Ésta, por lo tanto contiene fibras de ambos ojos, las cuales alcanzan algunas estructuras en el diencéfalo y el mesencéfalo.

Uno de los blancos importantes de los axones de las células ganglionares de la retina son los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, la vía retinohipotalámica o TRH, a través de la cual la variación en los niveles de luz influye en el amplio espectro de funciones viscerales relacionadas con el ciclo día/noche.

La información que pasa por la retina hasta las estructuras centrales, sobre todo visuales, no se produce a través de una población relativamente uniforme de células ganglionares sino variada, en su aspecto estructural y funcional, respecto del color o las diferentes longitudes de onda de la luz, por ejemplo. Evidentemente, el más importante “marcador” del tiempo exterior para la sincronización de las 24 horas es la luz del día; como hemos avanzado, ciertas células ganglionares de la retina estimuladas por ella, informan al núcleo supraquiasmático a través del intermediario TRH.

Las células del NSQ se unen unas a otras y, por medio de diferentes sistemas efectores del SNC, determinan modificaciones circadianas en las secreciones hormonales, en la temperatura central y en el ritmo de vigilia-sueño. (SILBERNANGL et al., 2001).

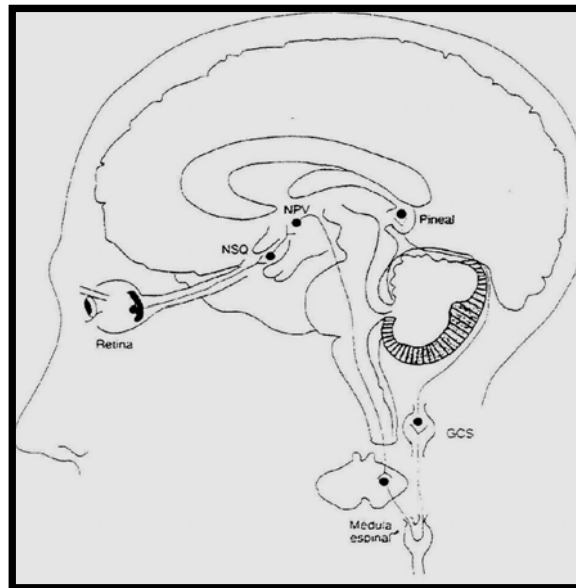


Figura 2.2: Conexiones entre la retina y la glándula pineal. NSQ: núcleos supraquiasmáticos; NPV: núcleo paraventricular del hipotálamo; GCS: ganglio cervical superior de la cadena simpática de donde salen fibras noradrenérgicas que inervan la pineal. (DÍEZ, 1997).

Dependiendo de la fase en la que se encuentre el ritmo endógeno, el encarrilador o “marcador” externo, frena o acelera dichos procesos; la información llega hasta la epífisis o glándula pineal, provocando a este nivel una inhibición en la secreción de la hormona melatonina.

Hay una diversidad remarcable entre las especies de vertebrados respecto a los roles desempeñados por los tejidos que conforman el sistema temporizador circadiano; la situación menos redundante existe en los mamíferos donde los roles fotorreceptivo, oscilatorio y de transmisión de la señal de salida o respuesta, ocurre separadamente en diferentes tejidos. (WEAVER, 1999).

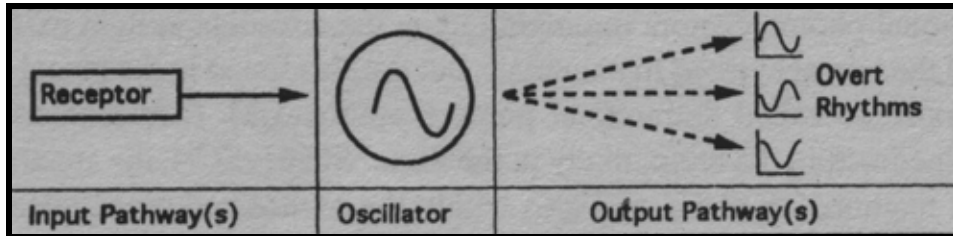


Figura 2.3: Esquema de los tres componentes del sistema circadiano. Input/output pathway (entrada/salida al/del oscilador). Overt rhythms(ritmo evidente o manifiesto). (WEAVER, 1999).

En los vertebrados de sangre fría, los fotorreceptores del cerebro permiten el fotoencarrilamiento, proceso por el cual los ojos facilitan el establecimiento del reloj biológico; los mamíferos no tienen estos receptores, por el contrario sus ojos recogen la luz y envían la información al NSQ a través del nervio óptico por medio del TRH; esto se sabe, en parte, por las investigaciones realizadas en ratas a las que se les han extraído los ojos, que posteriormente no pueden restablecer sus relojes.

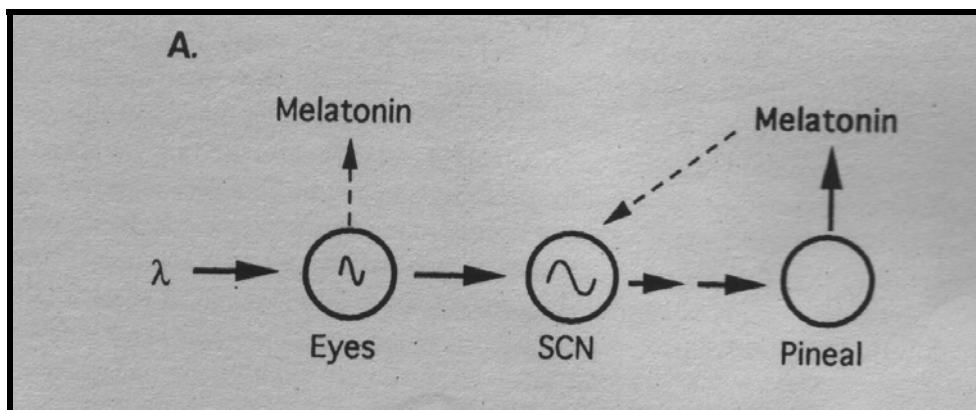


Figura 2.4: Ilustración esquemática de los componentes del sistema circadiano en mamíferos. La incidencia de la luz (λ), los ojos (eyes), los núcleos supraquiasmáticos y la secreción de melatonina por la glándula pineal. (WEAVER, 1999).

El sistema de temporización circadiano en vertebrados no mamíferos es menos redundante debido a la confluencia de la luz en varios órganos, y las funciones oscilatoria y fotorreceptiva están presentes en menos tejidos; los fotorreceptores funcionales que afectan el sistema circadiano existen en la retina de los ojos laterales, como en mamíferos, pero también se hallan en la glándula pineal y en el cerebro, los conocidos como fotorreceptores extrarretinales.

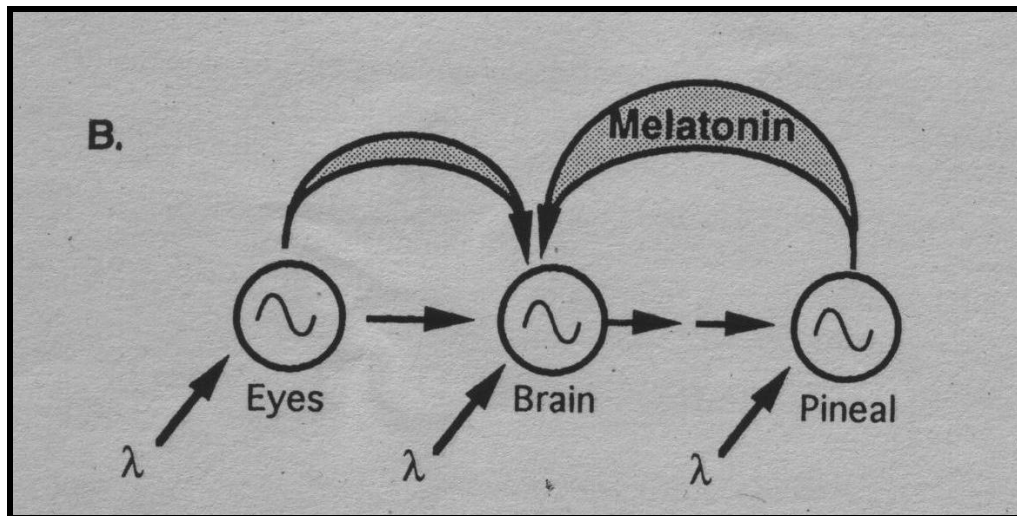


Figura 2.5: Ilustración esquemática de los componentes del sistema circadiano en vertebrados no mamíferos. Incidencia simultánea de la luz (λ) sobre fotorreceptores en los ojos (eyes), el cerebro (brain) y la glándula pineal. (WEAVER, 1999).

El glutamato es el principal neurotransmisor de la vía o TRH; es un aminoácido de bajo peso molecular, excitador y de acción rápida; debido a la similitud de sus moléculas con el aspartato, también neurotransmisor excitador del SNC y que comparte con él un papel importante en el TRH, ha sido difícil distinguir entre sus efectos metabólicos y sus roles como neurotransmisores.

El precursor inmediato del glutamato puede ser la glutamina, que se acumula en las células gliales, se transporta dentro de las neuronas y se convierte en glutamato por la glutaminasa; igualmente, el exceso de glutamato puede convertirse en glutamina.

También cuenta el cerebro con altas concentraciones (5-10 mM) de N-acetilglutamato y N-acetilaspártato, y la hidrólisis de estos compuestos puede producir, cuando se necesite, neurotransmisores en las terminaciones del axón.(NEWSHOLME, 1987).

Con respecto al inicio del proceso, es decir, al planteamiento del desencadenante que dispara el reloj biológico, se ha trabajado recientemente en la identificación de la melanopsina como fotopigmento.

Sabemos que la mayoría de las personas poseen un ritmo endógeno sincronizado con los ciclos de luz-oscuridad del mundo que nos rodea, a través de la estimulación de la retina y la actuación del TRH; muchas comprobaciones se han realizado al respecto mediante, por ejemplo, la extracción de los ojos a ratas de experimentación o los trabajos en ratas con retinas degeneradas, las cuales no pueden en estos casos, controlar su reloj biológico. (ROBERTS, 2002).

A pesar de ello, casi la mitad de las personas ciegas son capaces de fotoencarrilar, como las citadas ratas que carecen de conos y bastones funcionales; esto último hizo suponer la existencia de otro receptor capaz de procesar luz, en el ojo; estudios con marcadores neuronales, que atravesaban las neuronas de un lado al otro, en

la retina, indicaron hace más de 20 años que un pequeño subconjunto de células encontrado en la capa interna o más profunda de la retina inervan el NSQ.

De estas células ganglionares de la retina, de las que no se sabía que contenían ningún fotopigmento propio, se pensó simplemente que transmitían información desde los bastones y los conos; después de muchas investigaciones realizadas por equipos en todo el mundo, se demostró que las células ganglionares de la retina son intrínsecamente fotosensibles, y confirmaron también la identificación del fotopigmento responsable.

En la década de los noventa se utilizaron ratas con retinas mutadas para investigar la fotorecepción no visual; gran parte de este trabajo consistió en valorar y calcular las características de la respuesta a la luz (espectro de acción) así como estudios bioquímicos y de marcado; la investigación sugirió que estas ratas marcadas usaron una opsina (la familia de fotopigmentos hallada en conos y bastones) para procesar la luminancia.

Con respecto a la expresión de la proteína, mediante el empleo de métodos inmunohistoquímicos, se comprobó que se hallaba en el soma, en las dendritas, incluso en los axones, pero que desaparecía a medida que se alejaba de la retina y avanzaba hacia el cerebro; se relacionó entonces la presencia en la retina con la absorción de la luz.

Se elaboró un transgénico, para insertarlo en medio de la secuencia del gen de la melanopsina, el gen de la galactosidasa; ésta, al metabolizar el compuesto sintético X-gal (que viraba a azul), evidenciaba la localización de la expresión.

Las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina se esparcen finamente a través de esta capa ocular, de manera de no interferir en la percepción visual, pero ser capaces de absorber e interpretar la iluminación media recibida, comunicándola con áreas del cerebro relacionadas con el ritmo circadiano, la respuesta pupilar, la liberación de melatonina y otros fenómenos dependientes de la luz; responden al estímulo lumínico de modo similar al predicho para los fotorreceptores circadianos.

La melanopsina es una opsina, como los fotorreceptores que hay en los conos y bastones, aparentemente no necesario para el fotoencarrilamiento; la evidencia a favor de la melanopsina como un fotopigmento es bastante aceptada, aunque los investigadores en este campo aún no han emitido una afirmación definitiva.

3- La glándula pineal; síntesis de melatonina; la hormona en la pubertad; alternancia melatonina-cortisol y melatonina-catecolaminas.

La descripción de la glándula pineal, también denominada epífisis es muy antigua; su existencia era conocida desde hace más de 2300 años, cuando Herophilus de Alejandría consideró que controlaba el flujo de memoria desde la zona de almacenamiento en la parte posterior de los ventrículos cerebrales hasta las zonas cerebrales responsables de la expresión de la misma.

Galeno consideró que la glándula pineal poseía características similares a las de los ganglios linfáticos. En el siglo XVII Descartes la designó como sede del alma. A finales del siglo XIX se describe por primera vez la asociación de pubertad precoz y tumores de la región pineal.

A partir del aislamiento de la principal hormona pineal, la melatonina, en 1959 por el dermatólogo norteamericano Aaron Lerner, es cuando se empieza a investigar su papel fisiológico y patogénico en diversas especies, incluyendo la humana; Lerner demostró que dicho compuesto poseía un potente efecto aclarante de la piel de anfibios, por lo que le dio el nombre con el que se la designa. (GARCÍA-PATTERSON et al.,1994).

En la actualidad se conoce de forma feaciente la importancia de la glándula como transductor neuroendocrino de estímulos ambientales y elemento fundamental de los ritmos biológicos, así como su participación en la regulación en el sistema reproductor.La glándula es un órgano único y central situado delante del cerebelo, entre ambos hemisferios cerebrales.

Tiene forma cónica, 7/8 mm de diámetro máximo y de 100 a 150 mg de peso en la especie humana. Ubicada en posición posterosuperior respecto del tercer ventrículo cerebral, por delante de los tubérculos cuadrigéminos anteriores, dirigida de adelante hacia atrás y descansando en el surco medio que separa ambos tubérculos, el vértice, libre, es posterior, y la base, que corresponde al ventrículo medio, está excavada, presentando un divertículo ventricular, el receso pineal.(ROUVIÈRE, 1956).

Las células características de la glándula son los pinealocitos, células secretoras de melatonina, que en reptiles y aves son fotosensitivos, y actúan como osciladores; en mamíferos, en cambio, no responden directamente a la luz, han perdido esa capacidad rítmica y no son osciladores, dependiendo de la función de los núcleos supraquiasmáticos.

Los pinealocitos son células parenquimatosas de origen neuroendotelial que reciben inervación a través de fibras simpáticas noradrenérgicas, originadas en el ganglio cervical superior; y de fibras procedentes del SNC, a través del tallo epifisario, de carácter predominantemente peptidérgico y colinérgico; sus neurotransmisores son los péptidos VIP, arginina, vasopresina, somatostatina, neuropéptido Y, TRH, etc., o bien la acetilcolina, y sus cuerpos neuronales se localizan en distintos núcleos

cerebrales. Esta última inervación podría participar en la modulación cerebral de la función pineal.

La melatonina (Mel; N-acetil 5-metoxi-triptamina) que sintetiza la glándula pineal, es secretada sincrónicamente con el ciclo de luz-oscuridad ambiental; así, la luz la inhibe mientras que la oscuridad la estimula; esta información lumínica alcanza la glándula pineal a través de una vía nerviosa multisináptica que conecta la retina, a través del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, neuronas preganglionares en la médula espinal torácica superior y las fibras simpáticas postganglionares de los ganglios cervicales superiores, con la glándula pineal.(WEBB, 2000).

Dichas conexiones multisinápticas del NSQ a la pineal regulan la secreción de la serotonina N-acetyltransferasa (NAT) en la pineal, enzima que cataliza el aumento importante de síntesis y secreción de melatonina durante la noche. (ZLOMANCZUK et al., 1999).

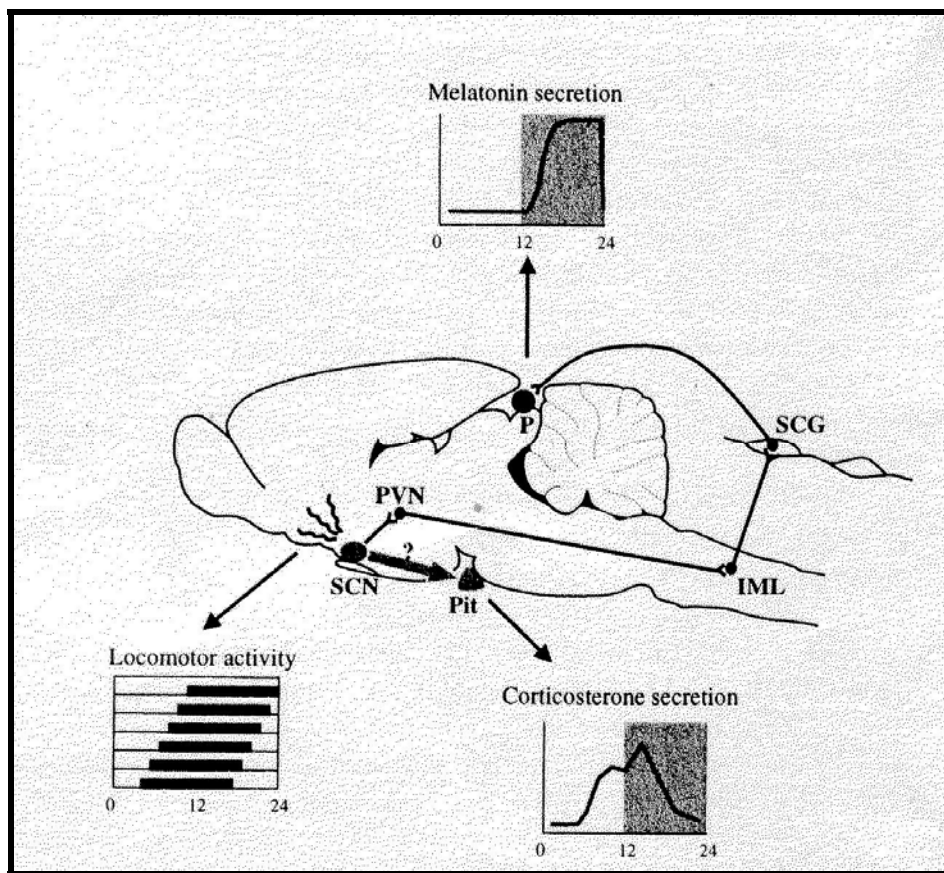


Figura 3.1: Generación de la secreción de melatonina a partir de vías multisinápticas desde el NSQ (SCN), que regulan además la actividad y la secreción de cortisol; **P**, pineal; **PVN**, núcleo paraventricular; **Pit.**, pituitaria; **IML**, médula espinal intermedio lateral; **SCG**, ganglio cervical superior. (ZLOMANCZUK, 1999).

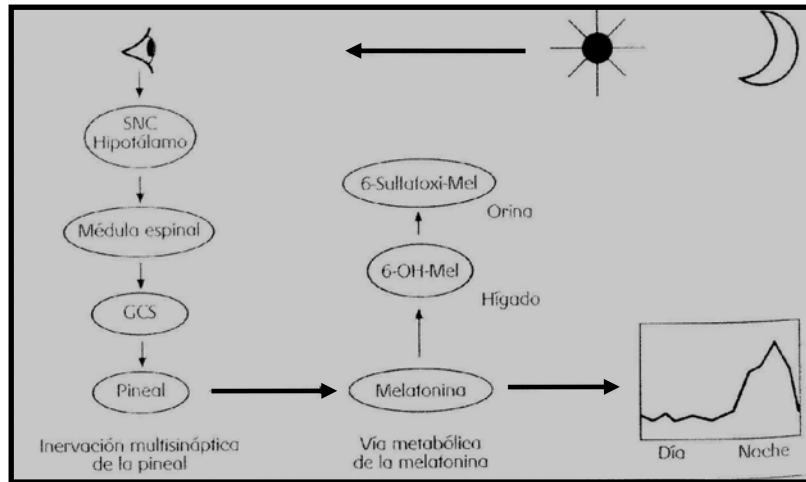


Figura 3.2: Vía nerviosa multisináptica entre la retina y la pineal. (WEBB, 2000).

La melatonina es también secretada por otras estructuras como la retina, pero es de origen pineal prácticamente en su totalidad, lo que se detecta en una pinealectomía. Actúa tanto sobre tejidos endocrinos como sobre no endocrinos, y es un transductor universal, se la halla en toda la escala filogenética desde algas hasta el hombre; junto a su ritmo nictameral con un máximo de secreción a la noche, presenta una secreción pulsátil episódica, independiente de la secreción de hormona luteinizante (LH).

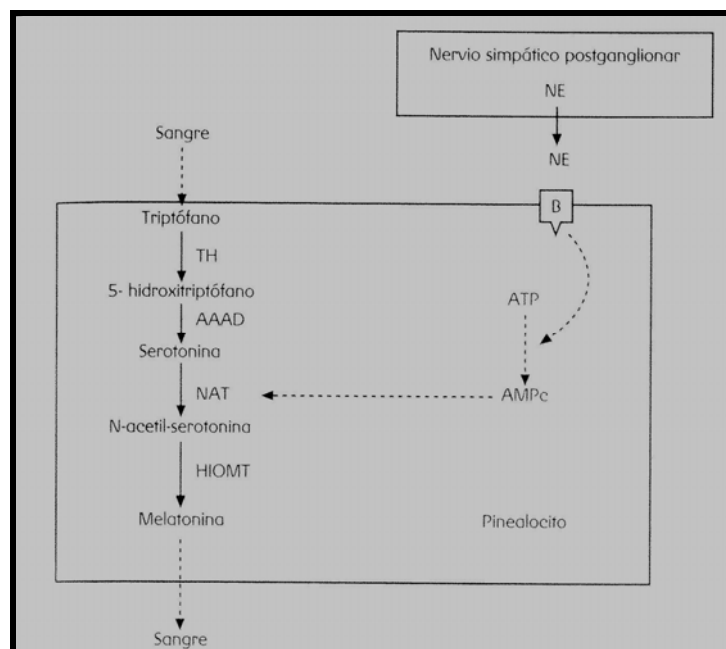


Figura 3.3: Síntesis de melatonina en el pinealocito por estimulación betaadrenérgica. (WEBB, 2000).

Además del efecto de la luz, su secreción está influida por la acción del NSQ, donde se han encontrado receptores de melatonina; es la zona del cerebro donde se han encontrado en mayor densidad; se distribuyen de manera difusa y son de distintos tipos, siendo los principales los acoplados a proteínas G; en roedores se han hallado, también,

en el hipocampo y la retina; en los animales con reproducción estacional se han observado receptores para MEL en la pars tuberalis de la hipófisis; es que en su efecto sobre el sistema circadiano, su secreción viene regulada por el NSQ, al que a su vez regula por retroacción.

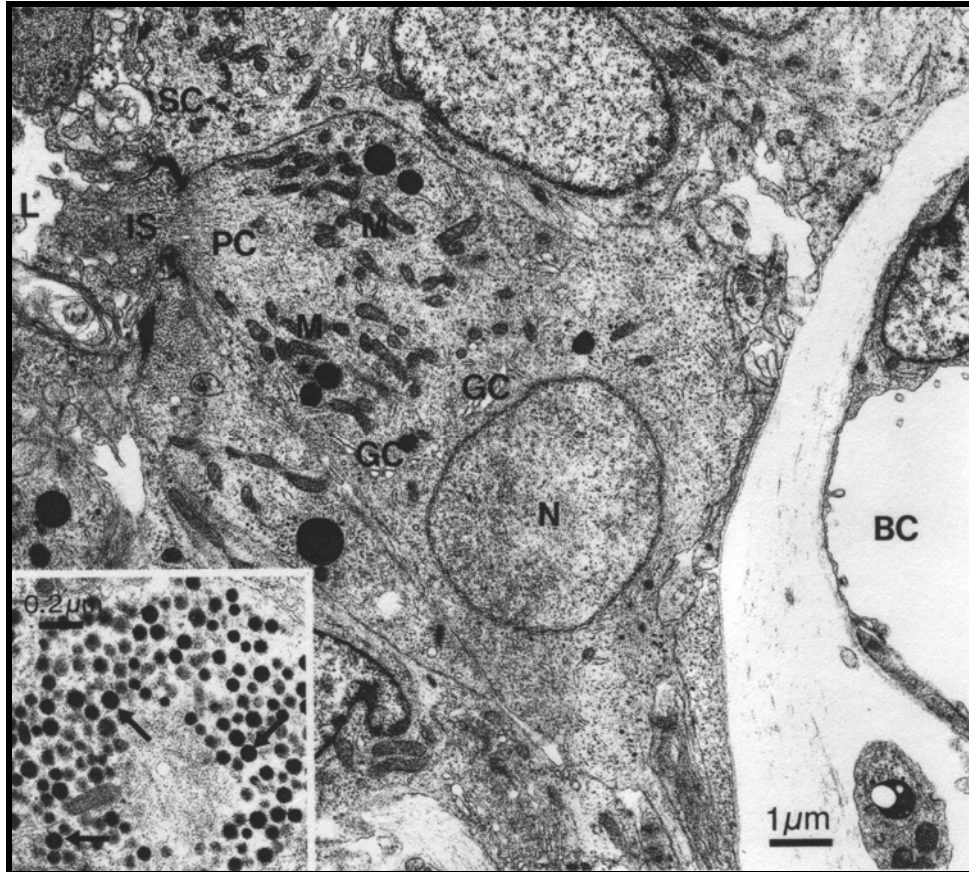


Figura 3.4: Microfotografía de pinealocito de gallina doméstica; GC, complejo de Golgi; M, mitocondrias en la región supranuclear; IS, *inner segment*; L, *lumen*; BC, capilar; PC, pinealocito; SC, soporte celular. En la ampliación se observan los gránulos de secreción. (MATSUMOTO, 1992).

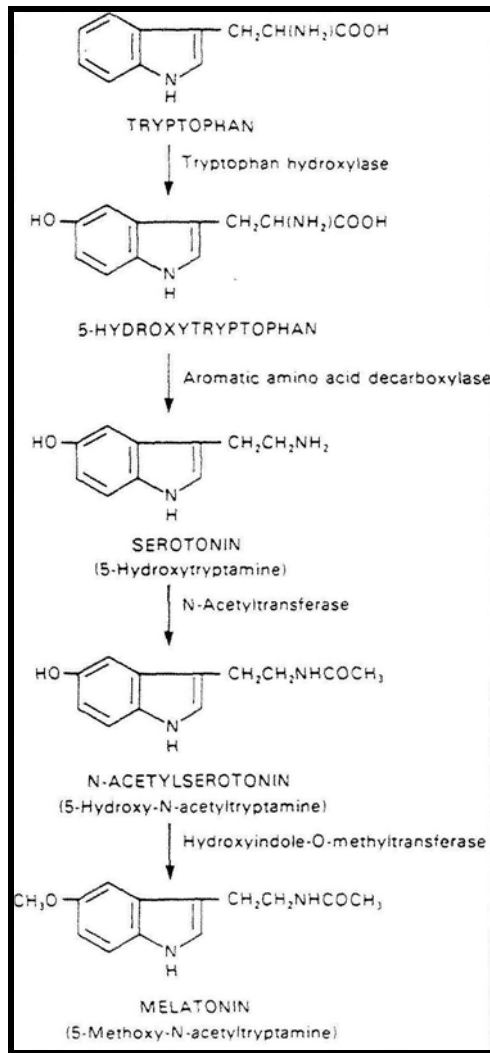


Figura 3.5: Síntesis de melatonina a partir de triptófano. (DÍEZ, 1997).

Entre las hipótesis propuestas para explicar como el organismo interpreta el pico de melatonina con relación al tiempo, una es la “de la duración”, que sugiere que el indicador de la duración del fotoperíodo es el tiempo que dura el pico diario de secreción de melatonina; un pico corto es interpretado como un fotoperíodo largo y viceversa.

El precursor de la melatonina es la serotonina (5-hidroxitriptamina), que como muchos neurotransmisores, se sintetizan desde aminoácidos, en este caso el triptófano; es segregada por los núcleos del rafe, que hemos citado al referirnos a los neurotransmisores; es una indolamina que pertenece a un grupo de neurotransmisores que actúan a través de segundos mensajeros para producir la transmisión sináptica lenta y, en este caso, indirecta.

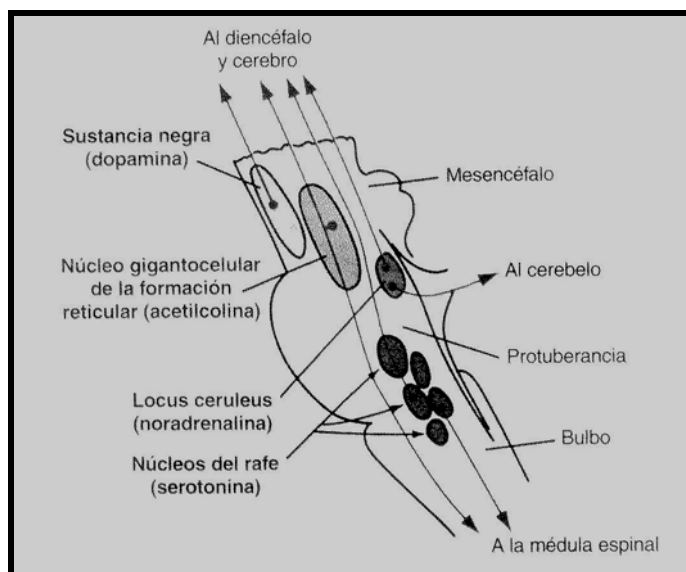


Figura 3.6: Algunos centros del tronco encefálico secretores de serotonina y otros neurotransmisores. (GUYTON, 2001).

Puede detectarse visualmente en neuronas individuales por su fluorescencia a la luz ultravioleta después de fijarse con formaldehído; desde el punto de vista metabólico, es importante destacar que pueda ser recapturada por la neurona presináptica y potencialmente reutilizada. (ECKERT, 1999).

La serotonina se encuentra en el cerebro, gránulos enterocromafines del intestino, y en plaquetas, pero sólo en el encéfalo tiene un papel como neurotransmisor; en la glándula pineal se convierte en melatonina mediante dos reacciones catalizadas por 5-hidroxitriptamina N-acetiltransferasa e hidroxindol metiltransferasa, respectivamente. (NEWSHOLME et al., 1987).

La información sobre la iluminación ambiental es transmitida fundamentalmente a la glándula a través de aferencias B-adrenérgicas; la adrenalina y noradrenalina liberadas durante la escotofase o fase de oscuridad por estas fibras, interaccionan con los receptores B-adrenérgicos del pinealocito y la adenilato-ciclase activa la síntesis de melatonina, en cuya vía metabólica el triptófano es captado de la circulación, acetilado y metilado.

En ausencia de luz, es decir en condiciones de oscuridad permanente, o de ausencia de estimulación continua como ocurre en la ceguera, el ritmo de melatonina es libre pero mantiene un fuerte carácter circadiano, únicamente la destrucción del NSQ destruye el ritmo de melatonina, indicando su carácter endógeno.

La secreción de melatonina, cuya vida media es de aproximadamente 20 minutos, es de tipo episódica, con pulsos que presentan considerables variaciones interindividuales tanto en amplitud como en frecuencia; no existen diferencias en los valores circulantes entre sexos.

Respecto del catabolismo de la melatonina se produce a través de la desaparición de la circulación, como resultado de la 6-hidroxilación en el hígado; la hormona es vehiculizada mayoritariamente no ligada a proteínas plasmáticas, y es metabolizada en el hígado mediante sulfatación y glucuronoconjugación; posteriormente es eliminada

por el riñón en forma de 6-sulfatoximelatonina, metabolito cuantitativamente más importante de la melatonina; un 10% de la hormona es excretada por la orina en forma libre; según estudios realizados, los valores urinarios muestran una excelente correlación con los niveles plasmáticos de melatonina. (WEAVER, 1999).

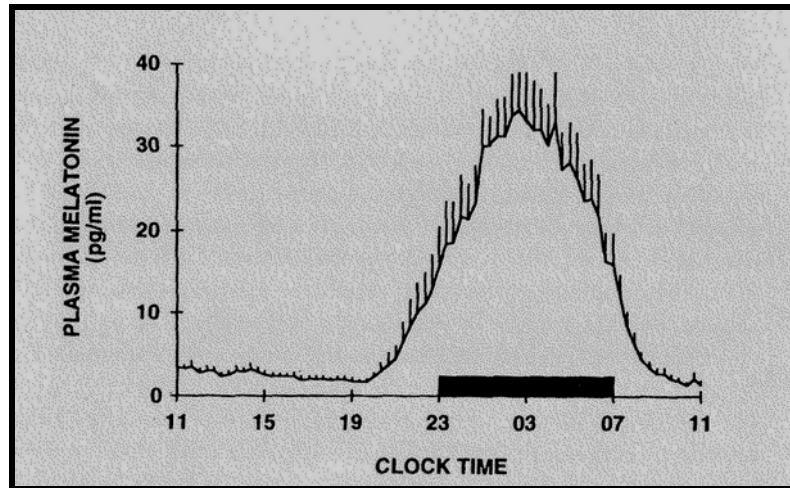
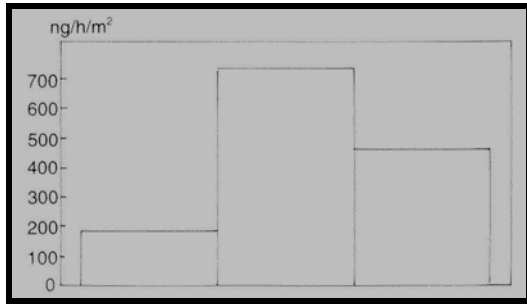


Figura 3.7: Perfil de melatonina humana en plasma, durante un día, a partir de las 11 de la mañana. (TUREK et al., 1999).

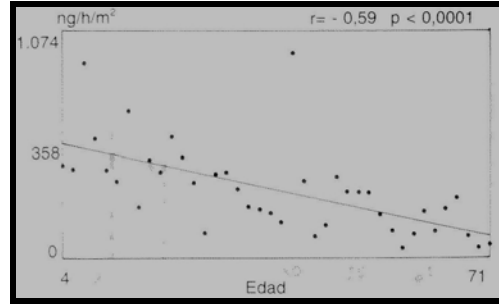
Ensayos recientes ponen en evidencia que de las hormonas cerebrales segregadas durante las 24 horas, la melatonina, segregada en las horas de oscuridad, es la candidata más probable como reguladora del sueño, y ello en los vertebrados en general, a pesar de que también son elevados los niveles en animales de vigilia nocturna; esto origina dos puntos de vista diferentes, pero a pesar de ello, desde un enfoque más generalizado, se reconoce como inductora del sueño y reguladora de las fases del mismo; informadora al cerebro de la noción de día y noche, el cual responde a través de diversas áreas de manera congruente, como en el descenso de la temperatura corporal, o del cortisol. (TUREK et al., 1999).

Representa un mensajero hormonal en el enlace de los tejidos implicados en la regulación del sistema circadiano; en su ausencia, los osciladores (reloj biológico), al no producirse el proceso de retroalimentación de la pineal en forma de excreción de MEL, son incapaces de realizar los mecanismos fisiológicos suficientes para una correcta organización circadiana; en las diversas especies de vertebrados se observan diferentes niveles de sensibilidad respecto de la melatonina, en los tejidos nerviosos del encéfalo.

La glándula pineal en humanos se va calcificando con la edad, ya que los pinealocitos acumulan Ca^{2+} mientras la glándula se mantiene funcional; los niveles circulantes son más bien bajos y varían mucho con la edad; son máximos durante la primera infancia y van declinando en etapas sucesivas de la vida hasta prácticamente desaparecer el ritmo nictameral después de los 60 años, lo que se refleja también en la excreción del metabolito urinario.

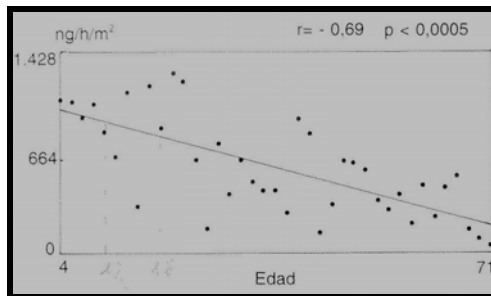


Distribución circadiana de la excreción de sulfatoximelatonina



Relación de la excreción de 6-

6-sulfatoximelatonina ($n=40$) frente a la edad durante las 24 horas.



Relación de la excreción de 6-sulfatoximelatonina frente a la edad en el período de 23 a 7 horas.

Horas	Edad (años)					p
	< 10	10-20	20-30	30-40	> 45	
07-12	591,1	358,2	448,8	284,8	158,5	NS
12-23	150,7	164,6	145,2	67,8	26,8	NS
23-07	1.038,8	842,8	599,3 ^a	442,9 ^{b,d}	247,5 ^c	< 0,001

Comparación entre grupos en los diferentes periodos del día con respecto a los niños menores de 10 años (^ap < 0,01, ^bp < 0,0001, ^cp < 0,001) y los de 10-20 años (^dp < 0,02).

Valores de la 6-sulfatoximelatonina urinaria.

Figura 3.8: Excreción del metabolito urinario con relación a la edad. (GARCÍA-PATTERSON et al.,1994).

Al nacer, el ritmo es poco manifiesto, y su amplitud se incrementa entre el primero y el quinto años de vida, en que es muy manifiesto; entre los cinco y quince años la amplitud disminuye, hecho que se supone está relacionado con el desarrollo sexual, ya que si la melatonina se mantiene elevada, hay un retardo en la manifestación de la pubertad; a partir de los quince años el ritmo se mantiene prácticamente constante con una amplitud muy baja.

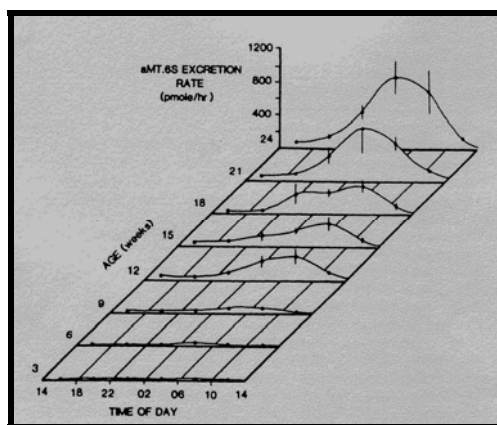


Figura 3.9: Desarrollo del ritmo diario (time of day) de la excreción de 6-sulfatoximetatonina en niños sanos. AGE (weeks): edad en semanas. (DAVIS, 1999).

La melatonina tiene también efectos sobre el sistema reproductor de mamíferos con reproducción estacional, permitiendo la adecuación de su actividad a las condiciones ambientales externas, de manera que el nacimiento de las crías tenga lugar en la época más favorable. Induce la secreción de gonadoliberinas y prolactina, así como la secreción de esteroides gonadales; en especies animales que se reproducen sólo en una estación del año determinada, hablamos de reproductores de días cortos o largos, atendiendo a si las gonadas son estimuladas cuando el fotoperíodo es corto o largo respectivamente.

Los efectos de la melatonina sobre las gonadas son inhibidores en la mayor parte de las especies, pero en otros son estimuladores, como es el caso de la oveja que durante el otoño ve estimulada su ovulación y, luego del período de gestación, los corderos nacen al comienzo de la primavera cuando las condiciones ambientales son óptimas para sus crías; por este motivo se considera a la melatonina, no como una sustancia progonadal o antigonal, sino como una señal cronológica que proporciona al animal información a fin de coordinar los procesos internos con el ciclo ambiental.

En las mujeres el pico de melatonina es más bajo durante la ovulación, y se ha observado que los tumores en la pineal alteran la maduración sexual; por otra parte, las alteraciones en la capacidad reproductiva del individuo se han asociado con niveles elevados de melatonina. (DÍEZ et al., 1997).

La disminución en la amplitud del pico nocturno de MEL constituye un fenómeno iniciador de la pubertad, o bien refleja un cierto grado de madurez central del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal compatible con el desarrollo puberal; hay bastantes datos que apuntan hacia una relación entre MEL y esteroides gonadales: la observación de hipogonadismo hipogonadotrópico relacionado con niveles exagerados de melatonina circulante, procedente de una hiperplasia pineal que apareció clínicamente en la edad puberal y que, aparte de impedir el desarrollo sexual completo, no produjo otras alteraciones endocrinas.

Se trató el caso con gonadotropinas para inducir la pubertad, y posteriormente con testosterona, observándose una normalización paulatina de la función sexual con fertilidad comprobada y un descenso de la melatonina circulante de entre 60-80% (aunque se mantenía al menos dos veces por encima de lo normal); las evidencias

sugirieron que el cambio de concentración desencadenó un mecanismo que permitió la activación hipotalámica de la GnRH y de la maduración gonadal.

En mujeres con hipogonadismo hipotalámico o anorexia nerviosa, que cursan con valores bajos de gonadotropinas, y en varones con hipogonadismo primario hipogonadotrópico, también se ha observado un pico nocturno exagerado de MEL circulante; en estos últimos el tratamiento sustitutivo con testosterona indujo una caída de MEL circulante.

En el hombre se ha observado como los tumores parenquimatosos de la pineal asociados a hipermelatoninemia causan retraso puberal, mientras que los no parenquimatosos en los que se destruyen las células productoras de MEL, ocasionan pubertad precoz si aparecen en edades prepuberales.

La glándula pineal interacciona a diversos niveles del sistema endocrino, el mejor estudiado es su regulación del eje neuroendocrino-reproductivo y concretamente la relación entre MEL pineal y pubertad; la hormona, a elevadas concentraciones, mantiene inhibido el generador hipotalámico de pulsos de GnRH, pero su descenso brusco en el período prepuberal es coincidente con la aparición de la pubertad, siendo este descenso mantenido posteriormente.

Con respecto a la alternancia vigilia-sueño, mientras la secreción de MEL y los niveles en sangre disminuyen hacia las 7 horas, aumentan los de cortisol y catecolaminas; el cortisol, segregado por la zona fascicular de la corteza suprarrenal junto con la corticosterona, es muy potente y reúne casi el 95% de toda la actividad glucocorticoide.

La velocidad de síntesis y secreción del cortisol se controla por la hormona adrenocorticotropa (ACTH), segregada por la hipófisis anterior, que a su vez es regulada por la secreción del factor regulador de corticotropina desde el hipotálamo, y por una inhibición de la retroalimentación, a través de la concentración sanguínea de cortisol.

Como glucocorticoide, aumenta la concentración de glucosa en sangre, debido a un incremento en la velocidad de producción de glucosa por el hígado y, probablemente, a una disminución de la velocidad de utilización por otros tejidos; el hecho de que la secreción de cortisol siga un ritmo circadiano, con picos de concentración entre las 7 y las 13 horas, característico de cada individuo, indica la importancia del control central.

Quizá las variaciones fisiológicas más importantes se producen justamente antes del período normal de sueño y al despertar, disminuyendo la concentración hacia las 23 horas y alcanzando un mínimo durante las primeras horas de sueño, para volver a aumentar al aproximarse el momento normal de despertar, alcanzando el máximo en aquellas horas.

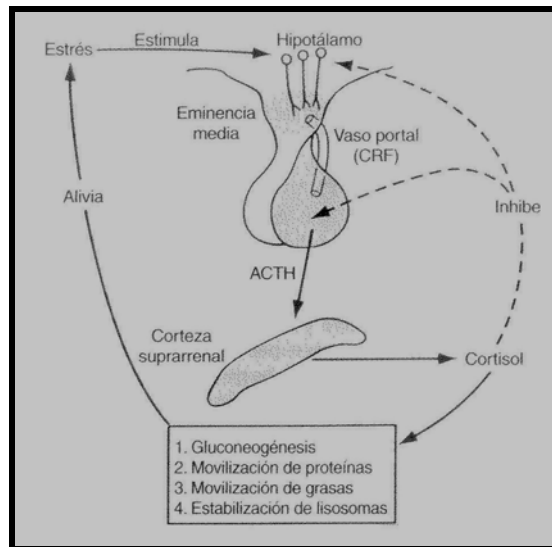


Figura 3.10: Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides. (GUYTON et al., 2001).

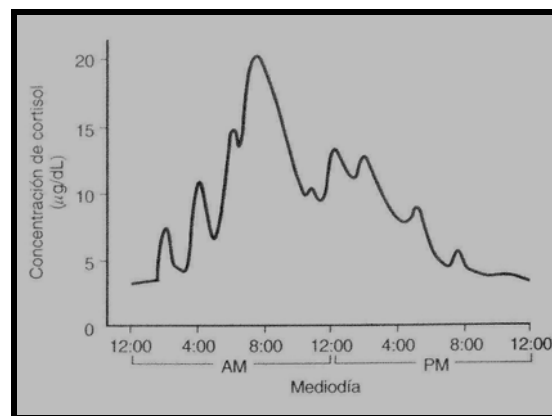


Figura 3.11: Típico patrón de secreción diaria de cortisol. (GUYTON et al., 2001).

Este modelo diurno se puede entender en el contexto del papel fisiológico del cortisol, que prepara el cuerpo para la actividad física y metabólica del comienzo de la vigilia, que además del aumento de la producción de glucosa en sangre, se caracteriza por el incremento de la movilización de ácidos grasos y un aumento de la sensibilidad a hormonas lipolíticas como adrenalina y hormona de crecimiento, y a la tiroxina; por otra parte aumenta el apetito, incrementando la ingestión de alimentos.

Su importancia fisiológica en el comienzo de la vigilia es aún más amplia y nos permite apreciar la coherencia de la alternancia hormonal a que nos referimos; la adrenalina y el glucagón necesitan la presencia de los glucocorticoides, que aumentan la velocidad de degradación proteica y liberan por tanto aminoácidos del músculo, para conseguir la estimulación de la gluconeogénesis; sobre las mismas catecolaminas potencian el efecto B-adrenérgico, aumentando la velocidad de síntesis de adrenalina.

El ritmo nictameral del cortisol aparece hacia los seis meses de edad y a partir del primer año queda bien establecido, hacia los 4-5 años presenta una ligera diversidad

y posteriormente se encuentran cifras muy similares; en pruebas funcionales de la corteza suprarrenal, determinaciones basales en plasma, orina y saliva, generalmente por RIA, del cortisol total (libre más ligado a proteínas), la tasa más alta está entre las 5 y las 8 horas, y la más baja entre las 23 y 24 horas. (ARGENTE, CARRASCOSA, GRACIA, RODRÍGUEZ, 2000).

El típico patrón de secreción del cortisol a lo largo del día se observa en la figura. Los valores plasmáticos fluctúan de acuerdo con las señales hipotalámicas reguladoras que siguen un patrón circadiano; si la persona modifica sus hábitos de sueño, el ciclo cambia consecuentemente; por eso las mediciones de cortisol sanguíneo sólo tienen utilidad si se expresan según el momento del ciclo en que se efectuó la medición.

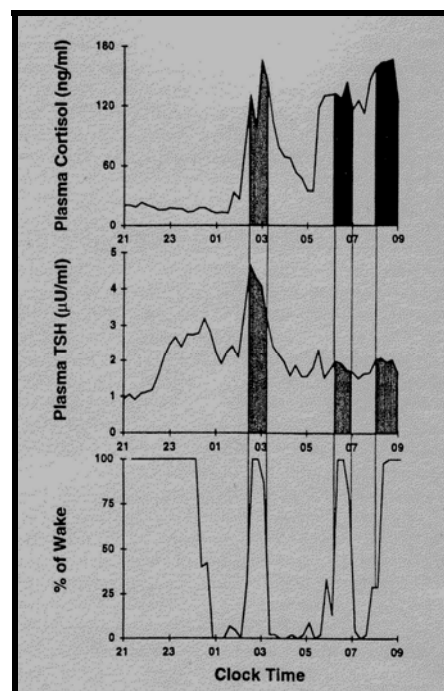


Figura 3.12: Perfil nocturno (desde las 21 horas hasta las 9 de la mañana), de cortisol plasmático y niveles de TSH en sujetos normales, sometidos a registro poligráfico del sueño y despertados varias veces (durante 15 min.) para tomar las muestras de sangre; las bandas verticales y sus picos demuestran la correspondencia entre los breves períodos de vigilia (wake) y la secreción hormonal. (VAN CAUTER, 1999).

En cuanto a las catecolaminas, derivados del catecol con una cadena lateral que lleva un grupo amino, son segregadas por la médula adrenal que se desarrolla como una parte del sistema nervioso y se tiñe de oscuro con sales de cromo, lo cual pone de manifiesto la presencia de células cromafines, caracterizadas por la presencia de catecolaminas.

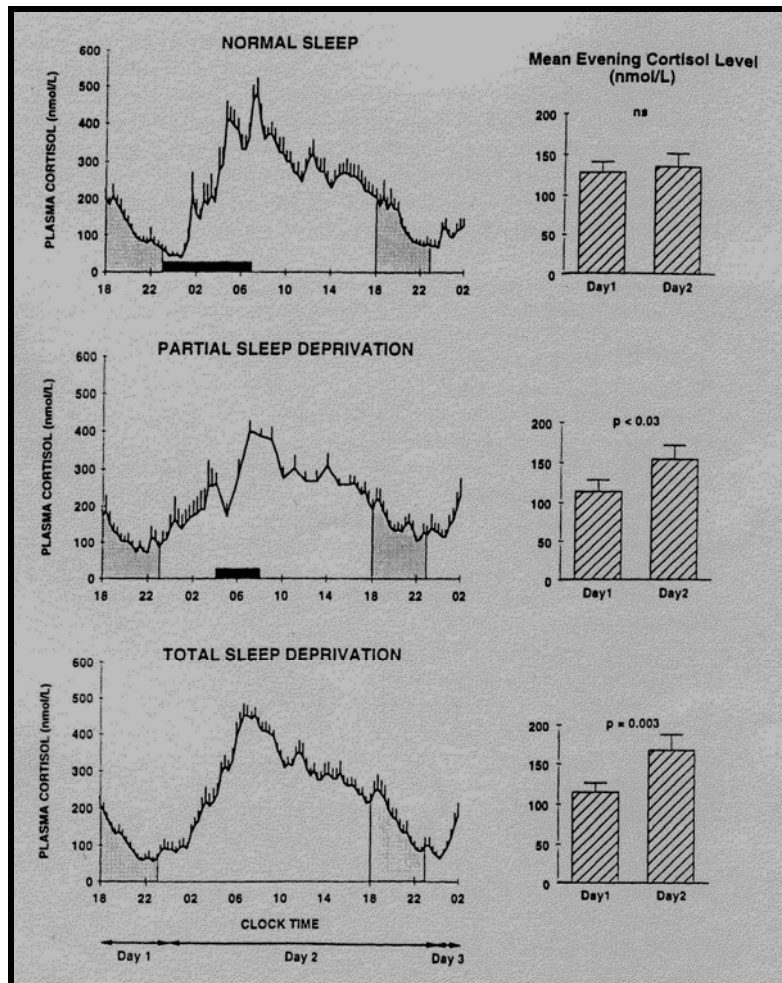


Figura 3.13: Perfil de cortisol plasmático humano de jóvenes sanos, realizado en tres grupos de estudio, durante 32 horas a partir de las 18 del primer día (day 1); las bandas sombreadas muestran los niveles de cortisol en los grupos, uno con sueño normal (normal sleep), indicado en negro, el segundo con privación parcial del sueño (partial sleep deprivation), y el tercero con privación total del sueño (total sleep deprivation). (VAN CAUTER, 1999).

La estimulación de los nervios simpáticos sobre la médula suprarrenal hace que libere grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina a la sangre circulante y son transportadas a todos los tejidos del organismo en una proporción de 80% y 20% respectivamente, salvo en situaciones fisiológicas especiales; esta actividad secretora viene controlada directamente por el cerebro a través de estos nervios.

La potencia metabólica de la adrenalina es varias veces mayor que la de la noradrenalina y eleva la tasa metabólica corporal total hasta un 100% sobre la normal, y con ello la actividad y la excitabilidad corporales; también aumenta la tasa de otras actividades metabólicas como la glucogenólisis hepática y muscular, y la liberación de glucosa a la sangre, aspectos que desarrollaremos más adelante; sus efectos fisiológicos, como aumentar la actividad del corazón y el gasto cardíaco, continúan siendo objeto de estudio, con relación al comienzo de la vigilia. (GUYTON et al., 2001).

4- Unidad funcional hipotálamo-hipófisis.

El hipotálamo integra la regulación neural y endocrina, ya que la mayor parte de la actividad hormonal es controlada directa o indirectamente por él; en respuesta a la información procedente de otras zonas del encéfalo y a sustancias hormonales presentes en la sangre, algunas neuronas del hipotálamo secretan factores reguladores de la liberación de hormonas a partir de la hipófisis (del griego *hypophysis* crecimiento por debajo) o también llamada pituitaria (del latín *pituita* moco); se la designa por primera vez a finales del siglo XVIII y se pensaba que esa sustancia mucosa era producida por el cerebro y excretada por la hipófisis a través de las fosas nasales.

Es una pequeña glándula de alrededor de 1 cm de diámetro y 0,5 g de peso, su tamaño aumenta en el embarazo y disminuye con la edad, situada en la silla turca del esfenoides y unida al hipotálamo mediante el tallo hipofisario; está cubierta por una capa de duramadre, el diafragma selar, que es atravesado por el tallo hipofisario; su dependencia del cerebro no fue demostrada hasta el año 1838 gracias a los estudios de Rathke, y su conocimiento a partir de entonces estuvo asociado a procesos patológicos. (WEBB, 2000).

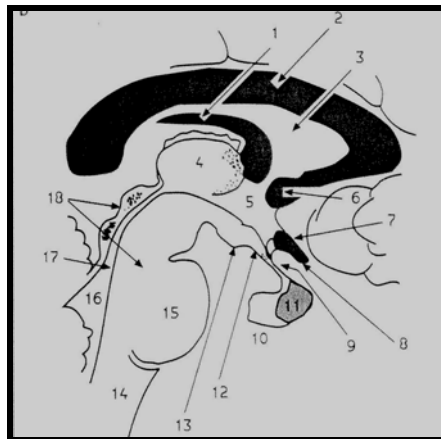


Figura 4.1: Corte anatómico lateral de la unidad hipotálamo-hipófisis: 1, fórnix; 2, cuerpo caloso; 3, septum pellucidum; 4, tálamo; 5, III ventrículo; 6, comisura anterior; 7, lámina terminalis; 8, quiasma óptico; 9, tallo hipofisario; 10, neurohipófisis; 11, adenohipófisis; 12, hipotálamo; 13, cuerpo mamilar; 14, médula espinal; 15, protuberancia; 16, IV ventrículo; 17, acueducto cerebral; 18, cerebro medio. (WEBB, 2000).

Se compone de dos lóbulos, anterior y posterior; el anterior o adenohipófisis consta de la pars distalis, pars intermedia y pars tuberalis; la primera es la más voluminosa, la segunda es muy pequeña en humanos aunque más grande y funcional en animales, y la tercera se extiende hacia el tallo hipofisario.

Embriológicamente se forma a partir de la bolsa de Rathke, estructura que aparece como una evaginación ectodérmica del techo de la orofaringe primitiva, atraviesa el hueso esfenoides y llega a la base del cráneo; el lóbulo posterior o

neurohipófisis surge como otra evaginación, en este caso del suelo del tercer ventrículo, es decir del tejido nervioso del hipotálamo, representando un tercio de la glándula.

La irrigación de la adenohipófisis se origina de las arterias hipofisarias, ramas de la carótida interna y del importantísimo sistema porta venoso que conduce los factores hipotalámicos estimuladores e inhibidores a la hipófisis; la eminencia media, parte del *tuber cinereum* localizada en el hipotálamo mediobasal por delante del tercer ventrículo, es una estructura de importancia vital pues allí se transfieren a la circulación portal los factores hipotalámicos reguladores de la función hipofisaria; la neurohipófisis recibe la arteria hipofisaria inferior, rama de la carótida interna.

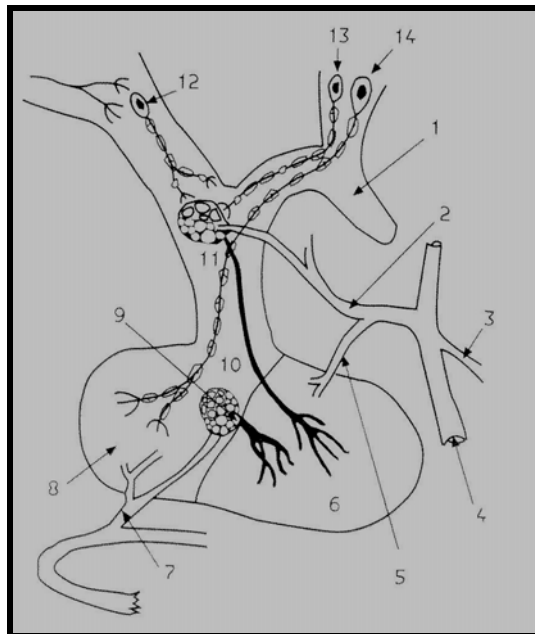


Figura 4.2: Irrigación de la estructura hipotálamo-hipófisis: 1, tracto óptico; 2, arteria hipofisaria sup.; 3, arteria oftálmica; 4, arteria carótida interna; 5, arteria hipofisaria media; 6, adenohipófisis; 7, arteria hipofisaria inf.; 8, neurohipófisis; 9 y 10, vasos portales; 11, eminencia media o tuber cinereum; 12, neurona del núcleo arcuato; 13, neurona hipofisiotropa; 14, neurona peptidérgica. (WEBB, 2000).

Las hormonas hipotalámicas que regulan la secreción de la adenohipófisis, son al menos siete, casi todas ellas péptidos, y han representado los avances más importantes en la endocrinología de los vertebrados; estudios realizados a principios de los años 30, revelaron que los capilares del interior de la eminencia media convergen para formar una serie de vasos portales que transportan sangre directamente de dicho tejido neurosecretor, al glandular del lóbulo anterior de la pituitaria; allí se desorganizan otra vez, en el interior del lecho capilar, antes de volver a converger finalmente para acoplarse con el sistema venoso.

Esta conexión portal directa favorece que los factores hipotalámicos de liberación o de inhibición, a muy bajas concentraciones, puedan producir efectos sobre la adenohipófisis. Una vez que estas hormonas entran en la circulación general, son diluidas a concentraciones inefectivas y degradadas enzimáticamente en pocos minutos. (ECKERT, 1999).

Los factores hipotalámicos de liberación u hormonas estimuladoras, estructuralmente péptidos, son: la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la secreción de ACTH; la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GRH o GHRH), estimula la secreción de GH u hormona de crecimiento; hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), estimula la secreción de la hormona estimulante de los folículos (FSH) y de la hormona luteinizante (LH); y la hormona liberadora de la estimulante del tiroides, que estimula la liberación de TSH y la secreción de prolactina.

Por su parte, los factores hipotalámicos de inhibición de estructura peptídica son la somatostatina, inhibidora de GH, insulina, glucagón y otras hormonas; y la hormona inhibidora de liberación de la hormona estimulante de los melanocitos (MIH), que inhibe la liberación de MSH y su secreción es estimulada por la melatonina; citamos por último, la amina inhibidora de la secreción de prolactina (PIH).

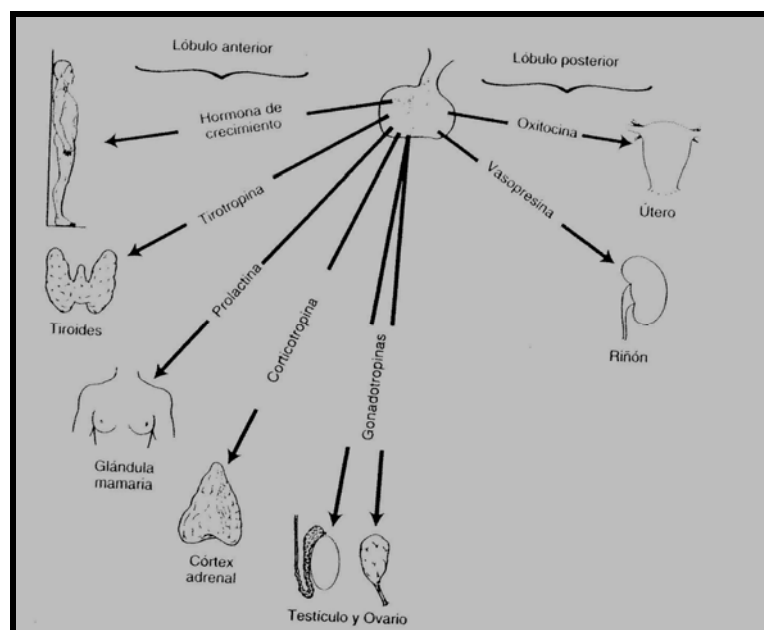


Figura 4.3: Relación entre los factores hipotalámicos, hipófisis y órganos diana. (FRAYN,1998).

Con respecto a los mecanismos neuroendocrinológicos involucrados en el comienzo de la pubertad, que estimulan el incremento de esteroides sexuales gonadales y la secreción de andrógenos suprarrenales, recordamos que, así como el orden temporal característico y la progresión de la telarquía, adrenarquía, gonadarquia, menarquía y período de adulto joven se reconocen bien en los estudios clínico-epidemiológicos, los nombrados mecanismos, en cambio, todavía no están bien dilucidados. (BASDEMIR et al., 2000).

Un delicado mecanismo hipotalámico regula la secreción pulsátil de gonadotropinas, preferentemente a través del decapeptido GnRH, pero también probablemente por otros péptidos y neurotransmisores, ciertos aminoácidos y opiáceos; datos disponibles de experimentación indican que la etapa de activación en el comienzo del desarrollo de la pubertad en animales superiores radica en el generador de pulsos del conjunto neuronal de GnRH en el hipotálamo; pero es fundamental plantearse en neuroendocrinología humana si el comienzo de la pubertad se produce por un

incremento en la frecuencia del generador de pulsos de GnRH, o de la amplitud de sus episodios secretorios, por un aumento de la sensibilidad de la hipófisis a dicho factor de liberación, o por una combinación de estos mecanismos.

Aunque las concentraciones sanguíneas de este factor estimulador en el sistema portal hipofisario no pueden determinarse directamente en el ser humano, mediante ensayos inmunofluorométricos de alta sensibilidad para LH y FSH, junto a modelos matemáticos de estimación de pulsatilidad y otras variables biológicas, se han obtenido datos adicionales en el mecanismo que regula el inicio de la pubertad.

Los cambios hormonales hipofisarios asociados con el comienzo de la pubertad son debidos al aumento de la secreción de LH asociado con el sueño; la leptina, péptido liberado desde los adipocitos, cuyas concentraciones séricas se correlacionan con el índice de masa corporal, transmitiendo la información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y a otros órganos, y que ejerce efectos relevantes sobre la función endocrinológica, sigue un ritmo circadiano con niveles más elevados durante la noche, lo que sugiere que esta señal puede ser parte de una vía para los cambios nocturnos en la secreción de LH que caracteriza los estadios iniciales de la pubertad.

La hormona de crecimiento, por su parte, se libera de un modo intermitente, pulsátil, tanto en el feto como durante toda la vida del ser humano, principalmente durante la noche a intervalos discretos durante el sueño; se ha demostrado que en la pubertad, la liberación nocturna total y la media del nadir de la concentración de GH, que sigue un ritmo circadiano, se relaciona con la edad ósea y el sexo, siendo mayor en las niñas.

La GH denominada a veces somatotropina debido a que su papel principal consiste en regular el crecimiento y el desarrollo, no lleva a cabo esta función directamente sino estimulando la producción en el hígado de otras hormonas peptídicas, conocidas como factores de crecimiento semejantes, incluso estructuralmente, a insulina IGF-1 e IGF-2 (de *insulin-like growth factors*), llamados formalmente somatomedinas ya que median los efectos de la somatotropina.

La velocidad de secreción de GH, regulada por el hipotálamo, puede aumentar por el estrés, el ejercicio, el sueño, la hipoglucemia y algunos aminoácidos como la arginina, y por tanto, causar un aumento en la concentración sanguínea de la hormona; además de su función en el crecimiento, metabólicamente estimula la lipólisis del tejido adiposo en el ayuno prolongado y el ejercicio en presencia de glucocorticoides; si la concentración permanece elevada durante algún tiempo puede inducir una disminución de la sensibilidad a la insulina.

Otro aspecto de la GH es la relación que tiene con el SWS (sueño de ondas lentas); se ha usado GH para inducir sueño en animales; pero estos efectos inductores del sueño han sido atribuidos a la acción del neuropéptido hipotalámico que regula la secreción de la GH (GRH), más que a la misma hormona; las neuronas productoras de GRH se hallan en los núcleos paraventricular y arcuato, que estimulan y regulan la secreción de GH; también en la zona ventromedial. (HEISKANEN et al., 1999).

Además se produce un doble *feed-back* desde la GH hacia el GRH inhibiéndolo, y hacia la somatostatina (SS) estimulándola, cuando la secreción de GH alcanza la

acrofase; ambos factores han sido propuestos como reguladores del sueño, por este motivo, siendo el GRH estimulador del sueño noREM, y la SS del sueño REM.

La neurohipófisis o pars nervosa, almacena y libera dos neurohormonas, la hormona antidiurética y la oxitocina, que son sintetizadas en los cuerpos celulares de dos grupos de células neurosecretoras, los núcleos supraóptico y paraventricular en la porción anterior del hipotálamo; son transportadas por los axones del tracto hipotalámico-hipofisario hacia los terminales nerviosos de la neurohipófisis, nódulos bulbosos que contienen numerosos gránulos secretores, donde se liberan a los lechos capilares.

La pars nervosa está constituida por células similares a las gliales denominadas pituicitos, estructuras de apoyo para el gran número de fibras y terminaciones nerviosas de las vías que llegan a través del infundíbulo.

La hormona antidiurética (ADH) también llamada vasopresina y la oxitocina, que favorece la contracción uterina, son péptidos que contienen nueve residuos aminoácidos, muy similares entre ellas estructuralmente y también ambas ligeramente efectivas en fomentar las contracciones del tejido muscular liso de las arteriolas y del útero.

En el interior de sus células neurosecretoras están unidas a proteínas ricas en cisteína llamadas neurofisinas, que no tienen actividad hormonal pero se secretan junto con las hormonas neurohipofisarias, y se cree que actúan como proteínas de almacenamiento que retienen las hormonas en sus gránulos de secreción hasta su liberación.

La ADH regula la producción de orina o, más específicamente, la concentración de la misma; el nombre de vasopresina alude a su capacidad vasoconstrictora y en situaciones como el estrés puede tener efectos sobre el metabolismo; se ha sugerido que puede estimular la degradación de glucógeno hepático, no a través del incremento del AMP cíclico sino de un cambio en la concentración citosólica de Ca^{2+} , lo que indicaría una interrelación entre los diferentes efectos.

Con respecto a la relación del sistema circadiano con la secreción hormonal, el concepto de “constancia del medio interno” que prevaleció durante el siglo XX ha dado paso a una idea o concepción de naturaleza neurohormonal, para la mayoría de las hormonas, y a un modelo secretorio de 24 horas, que refleja la interacción de la ritmicidad circadiana.

El modelo general del diseño hormonal de 24 horas también se aplica a otros efectos moduladores rítmicos y no rítmicos; por ejemplo la toma de alimentos, los cambios posturales, el nivel de actividad física y en el ámbito del sueño, el paso de la etapa de sueño no REM a sueño REM.

Los efectos de la ritmicidad circadiana y del sueño en la función endocrina han sido estudiados extensamente en humanos a través de diferentes métodos de control, como la obtención de muestras de sangre con intervalos cortos entre muestras, los ensayos de sensibilidad hormonal y los registros del sueño poligráfico, los cuales son más accesibles en humanos que en animales de laboratorio.

El sueño humano es consolidado normalmente en un período de 6 a 9 horas, mientras que la fragmentación del período del sueño en numerosas etapas cortas es frecuente en otros mamíferos; la detección de cambios de secreción hormonal a través de los momentos de transición de vigilia a sueño o viceversa, ha permitido asociar estos últimos a cambios metabólicos y hormonales que son más acusados que en el resto de los mamíferos; por otra parte, las personas somos capaces de regular conductual y culturalmente la duración de nuestra vigilia, claro que ello puede estar asociado a alteraciones en la función endocrina y tener, a largo plazo, consecuencias negativas para la salud.

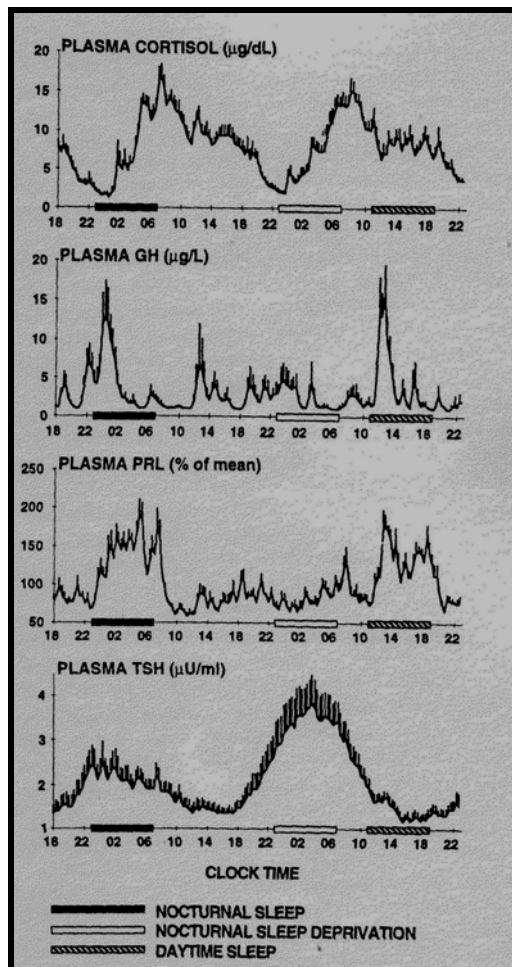


Figura 4.4: Perfil circadiano de algunas secreciones, cortisol, hormona de crecimiento, prolactina y hormona estimulante del tiroides, en ocho jóvenes de 20-27 años de edad sometidos a un estudio durante 53 horas, que incluyeron 8 horas de sueño (de 23 hs a las 7), a continuación 28 horas de vigilia y 8 horas de sueño diurno (de 11 hs a las 19). **Nocturnal sleep:** sueño nocturno. **Nocturnal sleep deprivation:** privación de sueño nocturno. **Daytime sleep:** sueño diurno. (VAN CAUTER, 1999).

Los primeros estudios relacionando ritmicidad circadiana y sistema endocrino fueron realizados en GH y en prolactina (PRL), observándose una relación con el sueño-vigilia; posteriormente fue estudiado el ritmo del cortisol viéndose la ritmicidad en 24 horas, pero con independencia de las etapas de vigilia-sueño; estas observaciones

evidenciaban una dicotomía entre la influencia del marcapaso endógeno y los efectos homeostáticos del ciclo sueño-vigilia.

Pero posteriormente se utilizaron diversas estrategias experimentales, relacionadas con la manipulación de las horas de sueño, comprobándose que en realidad las diferencias observadas eran producto de la dificultad del marcapaso endógeno para encarrilarse en unidades de tiempo cortas a los desajustes provocados por las condiciones externas; a partir de ello se concluyó que la relación con el sistema circadiano puede aplicarse a la mayoría de las hormonas. (VAN CAUTER et al., 1999).

5- Estudio funcional del sistema circadiano y del reloj biológico o marcapasos; ritmos circadiano, ultradiano, infradiano y circaseptano; encarriladores, la luz; métodos cronobiológicos de representación gráfica y de análisis.

La relación del hombre, como ser biológico y cultural, con el ambiente y a través del tiempo, nos permite profundizar cada vez más en la serie de adaptaciones a que aludíamos al comienzo de este capítulo; es así que, luego de referirnos a los aspectos anatómico y fisiológico, genético y bioquímico-molecular, dedicaremos unas páginas al estudio de la metodología propia de esta área y de sus bases teóricas, que además de ser aplicadas en el tratamiento de los resultados de nuestro estudio de campo, representan una parte fundamental de nuestra propuesta didáctica.

El comportamiento tiende a ser homeostático para el organismo individual además de adaptativo en el sentido evolutivo; la etología estudia las respuestas conductuales de los seres vivos desde el punto de vista de la adaptación, sus mejores probabilidades y las de la progenie.

Un organismo se adapta sincronizando sus procesos metabólicos y su comportamiento con los cambios cíclicos en el ambiente externo, de modo que pueda “anticiparse” a esos cambios regulares; un ciclo es una sucesión de acontecimientos que tienen lugar de forma repetitiva siempre en el mismo orden, y éste es justamente su aspecto más característico.

Un ritmo es un ciclo que tiene lugar en un intervalo de tiempo determinado, siendo la duración su característica; y ampliando el concepto, es también la proporción temporal que guardan sus fases o movimientos entre sí.

La presencia de variaciones rítmicas en una variable biológica puede tener su origen en el mismo organismo, es cuando realmente hablamos de ritmos biológicos y los denominamos endógenos; ellos se mantienen incluso cuando se somete dicho organismo a condiciones ambientales constantes de estímulos como la luz, la temperatura u otros.

De todos modos la mayoría de estos ritmos están correlacionados con algún tipo de periodicidad existente en el ambiente; si estos períodos están comprendidos entre las 20 y 28 horas como la temperatura corporal, los niveles de cortisol plasmático, el rendimiento mental o el ciclo vigilia-sueño, es decir que se suceden con una frecuencia similar a la diaria, el ritmo es circadiano; o también, como hace referencia a los cambios diarios entre día y noche, en 24 horas, se utiliza el término nictameral.

Esta clasificación basada en la frecuencia comprende también los ritmos ultradianos, cuyos períodos son inferiores a las 20 horas y, por lo tanto, de frecuencia superior a la diaria; es el caso de las frecuencias cardíaca y pulmonar, o la secreción pulsátil de algunas hormonas.

Cuando la frecuencia es, en cambio, inferior a la diaria, y los períodos superan las 28 horas, nos encontramos frente a ritmos que pueden ser circaseptanos, también

llamados hebdomedarios, de frecuencia semanal; estacionales; o circanuales; dentro de este grupo podemos citar la hibernación de algunos animales, la menstruación, etc.

A la vez pueden presentarse en una misma variable más de un ritmo simultáneamente, con diferentes períodos y generalmente bien diferenciados entre ellos; podemos citar como ejemplo el cortisol, con un ritmo ultradiario pulsátil de 2-3 horas, el circadiano que ya habíamos adelantado y una oscilación anual con valores más altos en otoño; el resultado puede llegar a ser una interacción con connotaciones fisiológicas que luego comentaremos al referirnos a los métodos de análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia.

Otro aspecto a considerar es que el ritmo biológico endógeno, determinado directamente por el marcapasos u oscilador, responsable de las señales emitidas para que el mismo se manifieste, puede sufrir cambios antes de llegar al sistema efector, las cuales no son capaces de modificar el estado del marcapasos pero sí de agregar un componente pasivo que se suma a su expresión, que detallaremos más adelante.

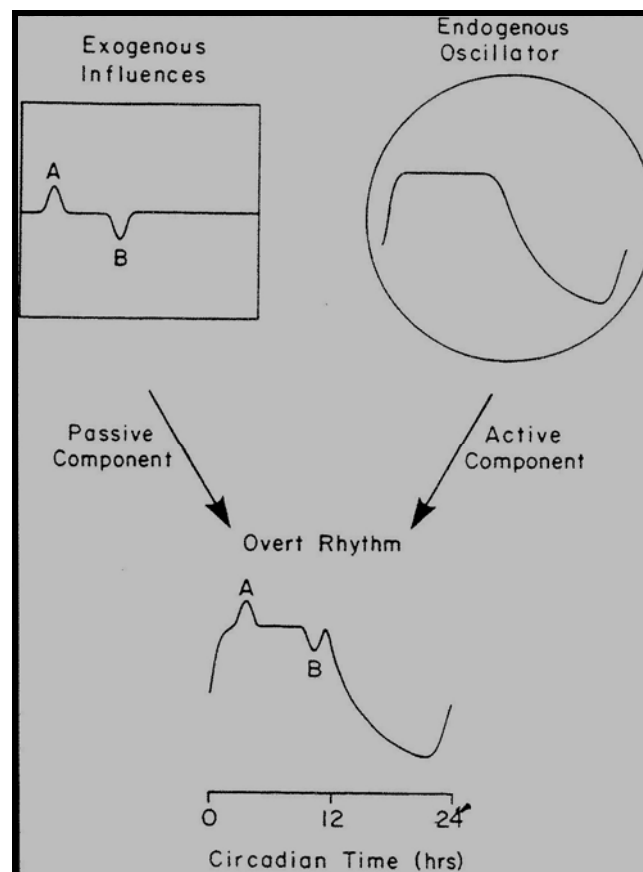


Figura 5.1: Confluencia de elementos endógenos y exógenos en el ritmo manifiesto (Overt rhythm). (DÍEZ, 1997).

El estudio experimental de los ritmos endógenos se realiza eliminando las referencias temporales externas y se demuestra cuando las variaciones circadianas en sus variables biológicas continúan manifestándose, lo que pone en evidencia la existencia de estructuras internas que generen esta ritmicidad.

Es lo que se suele designar con el nombre de reloj biológico, aunque es más correcto hablar de marcapasos, *pacemaker*, ya que marca la cadencia con la que se manifiestan los ritmos; puede estar constituido por uno o más osciladores, estructuras presentes en el sistema nervioso generadoras de cambios cíclicos pero que no siempre controlan ritmos.

Cuando un organismo se encuentra aislado de cualquier referencia temporal externa el período del ritmo es endógeno, en “curso libre” y se lo designa con la letra griega τ (*tau*); de modo que la expresión tau se utiliza para referirse al valor del período de un ritmo en curso libre; es una de las características más estables del ritmo de un organismo, y se han observado pequeñas variaciones dentro de la misma especie y semejanzas notorias propias de cada cepa.

También se ha comprobado en hamsters mutantes con valores de τ extremadamente cortos ($\tau = 21$ hs), que esta se hereda según las leyes clásicas mendelianas; aunque la labor experimental es intensa, sistemática y controlada, resulta difícil saber cuál es el valor real de τ de un organismo, ya que las condiciones ambientales e incluso los propios métodos de observación, así como también factores previstos o desconocidos (campos magnéticos, niveles de radiación, condicionantes sociales, etc.) pueden alterarlo.

El período endógeno, en curso libre, puede coincidir o no con el día natural de 24 horas, pero es diferente a él, designándose como día subjetivo; dividido igualmente en 24 horas “subjetivas” u horas circadianas, consideramos que en un organismo en curso libre cada hora del ciclo tiene un valor mayor o menor a una hora natural dependiendo del valor de τ : 1 hora circadiana = $\tau / 24$.

Cuando el tiempo se expresa de esta manera hablamos de “tiempo circadiano” *circadian time*, (CT) y para referirnos a un momento concreto del ciclo se indica el número de horas circadianas respecto del comienzo del día subjetivo. Cuando expresamos día y noche subjetivos, nos referimos a las dos partes del ciclo en que un organismo vive de acuerdo con la alternancia luz/oscuridad en un ambiente natural.

En este sentido nos es fácil diferenciar una fase de actividad y una de reposo, las cuales se representan respectivamente con las letras griegas α (*alfa*) y ρ (*rho*); a pesar de que ambas fases hacen referencia explícitamente a la actividad motora, se utilizan también los conceptos para otras variables biológicas en las cuales alfa representa los valores altos y rho los bajos. (DÍEZ et al., 1997).

Los ritmos circadianos en su forma o perfil son muy variables y se acostumbra designarlos teniendo en cuenta el número de “picos” que presentan; uno de los patrones circadianos más corrientes es el patrón bimodal que muestra un pico de actividad asociado al inicio de la fase α y otro al final; son ejemplos del mismo el patrón de actividad motora y los niveles de cortisol plasmático.

El entorno, natural y social, para todos los seres vivos, y en especial para el hombre, es un constante de influencias de todo tipo que los motivan y amenazan a la vez, pero al mismo tiempo representa en su periodicidad, el orden y la armonía que provoca una adaptación de parte de los organismos que se aprecia en lo cotidiano, que evidencia que su ritmo circadiano tiene el mismo período que el del exterior, que éste los “encarrila”; en este contexto dejan de manifestar su ritmo endógeno y se acomodan

al *entrainment*, encarrilamiento del oscilador externo sobre el propio; el ritmo exterior no genera el del organismo sino que lo conduce.

De las referencias externas en el orden temporal que pueden encarrilar los ritmos endógenos orgánicos, lo que se designa con el término alemán *zeitgebers* (que marca el tiempo), el que más conocemos es la luz natural, dicho de otro modo la luz y la oscuridad, el día y la noche; y el *zeitgeber time* (ZT) indica las horas a partir del comienzo de la luz.

Experimentalmente puede utilizarse esta nomenclatura incluso para la luz artificial, encender las luces por ejemplo y desayunar en el ZT1 (una hora después de dar la luz); en este caso se puede utilizar el acrónimo HALO (hours after light on) muy útil en cronofarmacología, como en la expresión “La máxima absorción de este medicamento tiene lugar cuando se administra a las 16 HALO”.

Esta adaptación supone un mayor aprovechamiento de los recursos naturales y un ahorro energético, una eficaz relación con el entorno que hemos observado en diferentes estructuras análogas del sistema neuroendocrino a través de la evolución y de la filogénesis; pero además el mecanismo específico para el encarrilamiento resulta necesario ya que los días naturales varían en unos pocos minutos respecto de la luz natural, siempre.

La alternancia luz/oscuridad es el *zeitgeber* universal pero se han propuesto otros, pocos de los cuales han sido claramente demostrados. Incluso la importancia real de la luz como encarrilador es motivo de discusión, aunque las demostraciones ofrecen márgenes verdaderamente importantes; estos márgenes son los límites de los períodos máximo y mínimo al encarrilar un ritmo concreto; cuanto mayor es el intervalo, más importante se considera el encarrilador.

La fase de luz se conoce con el término de fotoperíodo y para indicar las condiciones de iluminación cíclicas de luz y oscuridad se utilizan las letras LD (*light-dark*) seguidas de la relación numérica separadas por una barra para la duración de cada fase; por ejemplo: LD: 16/8 indica 16 horas de luz y 8 de oscuridad; indicamos condiciones de iluminación constante con LL e igualmente de oscuridad constante con DD.

El τ del hombre en condiciones ambientales constantes es de unas 25 horas aproximadamente, los relojes circadianos endógenos son fuertes reguladores de la fisiología y el comportamiento (WRIGHT, 2001); en estudios realizados bajo condiciones de LL en que los individuos se mantienen despiertos, alimentándose con pequeñas cantidades similares cada hora y casi sin realizar ninguna actividad, se verifican los ritmos de diferentes variables del organismo, durante 24 horas o más, evitando en esta rutina los efectos de *masking* que produce el ritmo sueño-vigilia sobre otras variables orgánicas.

En experiencias realizadas bajo condiciones de aislamiento en laboratorios adaptados a privar a los voluntarios de referencias temporales, y donde la temperatura, humedad, ruido e iluminación se mantienen constantes, muchas veces se produce una disociación de los ritmos, de modo que mientras que el de temperatura se mantiene prácticamente estable, el de sueño-vigilia se extiende a 30 horas o más; presentan entre ellos dependencia de fases, y el primero de ellos es seguido por la secreción de cortisol

y melatonina, y por la actividad corporal, y el segundo por la secreción de GH, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura cutánea.

Las modificaciones del valor de τ por la incidencia de los factores ambientales es uno de los aspectos primordiales de los estudios cronobiológicos; en 1959 Jürgen Aschoff define el *zeitgeber*, realiza experimentos de aislamiento con humanos, realizando además un estudio sistemático en diversas especies de los valores de τ bajo condiciones de iluminación constante de diferente intensidad; como consecuencia, al año siguiente formula unas generalizaciones relacionando los valores de ritmos en curso libre con diferentes intensidades de luz, reglas que llevan su nombre.

Los resultados respecto de otros posibles encarriladores en el hombre y otras especies son variados; todo indica que las señales sociales representan el encarrilador más importante en el hombre, además de la luz; también se ha demostrado en animales de comportamiento jerárquico, especialmente mediante la audición.

Actualmente se está comprobando la importancia de la actividad motora y el ejercicio físico como *zeitgeber*, ya que se ha comprobado que diversas sustancias que inducen cambios de fase en los ritmos, actúan bajo la inducción de la actividad; otros efectos estudiados son la temperatura, presión atmosférica y la disponibilidad de agua y alimento, con márgenes de encarrilamiento muy estrechos o efectos que no llegan a definirse como tales; en roedores se ha podido demostrar el efecto de los campos magnéticos; se estudia además la existencia de *zeitgebers* internos y de sustancias que administradas periódicamente tienen capacidad de encarrilar los ritmos.

El *zeitgeber* modifica temporalmente el período endógeno del organismo acortándolo o alargándolo; para comprobar la actuación del agente exterior y determinar si realmente se trata de un encarrilador del ritmo, se han de cumplir algunas condiciones:

- Ambos períodos han de coincidir, y si cambia el del *zeitgeber* también lo ha de hacer el del ritmo.
- El “cambio de período del *zeitgeber*” se representa con la letra T; en el concepto anterior nos referíamos a la coincidencia, aquí a la sincronía con una sola relación de fase, es decir que la posición del ritmo respecto del encarrilador no puede variar y ha de ser siempre la misma para un determinado período del *zeitgeber*; durante las experimentaciones basadas en la aplicación de *zeitgebers* con diferentes T, un indicador muy importante de que realmente existe encarrilamiento es que las relaciones de fase con el ritmo son estables para cada valor de T.
- Posteriormente a dichas aplicaciones, si el organismo permanece durante varios ciclos en curso libre, el ritmo ha de continuar siendo similar al que presentaba en presencia del factor ambiental, ya que lo contrario indicaría que no se trataba de un verdadero encarrilamiento.

Considerado el *zeitgeber* como un estímulo que incide sobre las fases de un ritmo, produce determinadas respuestas que se estudian y grafican mediante las curvas de fase de respuesta (CFR); sobre la abscisa se sitúa el tiempo subjetivo y en la ordenada se representan los cambios de fase, porque según la hora subjetiva en que se aplica, puede producir avances o retardos en la fase del ritmo.

Las determinaciones implican trabajos muy laboriosos y de larga duración, ya que es necesario aplicar muchos estímulos y dejar transcurrir bastante tiempo entre ellos para determinar el valor de τ ; luego de comprobar el ritmo endógeno mediante la permanencia de los organismos en curso libre, comienzan a aplicarse repetidamente los *zeitgebers* durante semanas, volviendo a mantenerlos en curso libre a fin de observar los cambios de fase.

Se procura a continuación aplicar los *zeitgebers* en un momento diferente al anterior; dadas las pequeñas variaciones de τ entre los organismos, la cantidad de respuestas aumenta, ya que al número de agentes encarriladores se agregan las diferencias temporales e individuales.

Este método es el más frecuente y generalizado, pero existen además otros recursos utilizados para calcular las CFR, conocidos como las seis estrategias de Aschoff:

- Estandarización de la CFR: la representación de un ciclo subjetivo completo comienza por el CT0 y acaba en el CT24; los avances de fase son desplazamientos a la izquierda como valores positivos y los retardos a la derecha, como negativos; el eje de ordenadas suele abarcar desde -12 horas hasta +12, utilizando la misma escala que en el eje de abscisas.

- Situación del origen: aunque se hicieron diversas propuestas, los diferentes momentos se sitúan de acuerdo con el CT0, definido anteriormente, como el comienzo del día subjetivo.

- Especificidad de la CFR: cada encarrilador tiene características específicas y también para las diversas variables biológicas, que se ponen de manifiesto en las CFR que generan, constituyendo una forma muy clara de caracterizar el sistema circadiano de un organismo y su respuesta a los agentes externos, útiles además para comparar los mecanismos de acción de los *zeitgebers*.

- Interpretación de la CFR: nos permite determinar la posición relativa que existe entre el *zeitgeber* y el ritmo endógeno, es decir los cambios de fase que se van produciendo día a día entre los valores de τ y T; como además la aplicación del encarrilador se realiza en momentos concretos del ciclo, se puede analizar la posición relativa entre uno y otro; la amplitud vertical es también un importante indicador ya que los grandes cambios de fase evidencian marcapasos débiles o de *zeitgebers* muy importantes; en animales inferiores suelen producirse este tipo de curvas llamadas de tipo 0, en cambio las de tipo 1, de amplitud reducida, indicadoras generalmente de marcapasos fuertes o encarriladores débiles, son características de animales superiores, especialmente mamíferos.

- Zonas características de la CFR: además de los avances y retardos citados, se pueden diferenciar cuatro tipos de zonas características que son: una zona muerta donde no tiene lugar cambio de fase alguno, dos zonas extremas donde dichos cambios son muy importantes (y excesivos para conseguir el encarrilamiento), una zona de acción inversa donde el cambio de fase es justamente el contrario al que se necesitaría para encarrilar el ritmo, y dos zonas estables en que los cambios de fase son capaces de producirlo.

El margen de encarrilamiento, elemento importante a considerar, si se conoce la CFR de un *zeitgeber*, se obtiene sumando y restando a τ el valor del avance máximo y del retardo máximo de fase, respectivamente; experimentalmente se determina el intervalo con cambios sucesivos de T y observando a partir de qué valores, por encima y por debajo, deja de producirse el encarrilamiento.

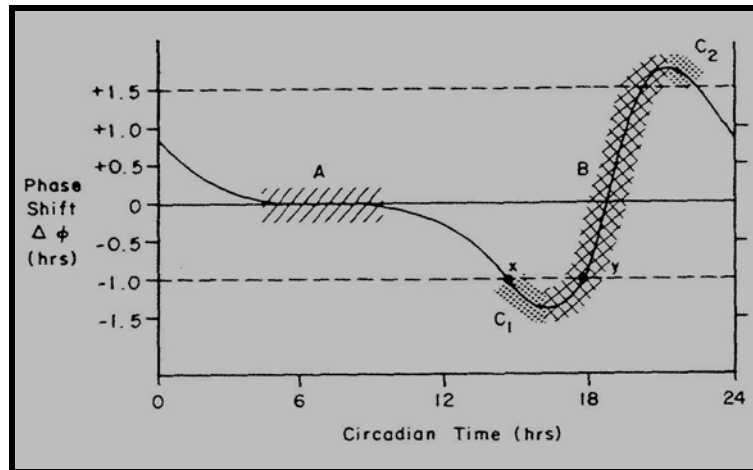


Figura 5.2: Zonas estables e inestables (A, B, C₁ y C₂) de una curva de fase de respuesta típica. A: zona muerta. B: zona de acción inversa. C₁ y C₂: zonas extremas. Las zonas estables, donde tiene lugar el encarrilamiento, no están marcadas, y determinan el margen de encarrilamiento respecto al valor de τ (curso libre). (DÍEZ, 1997).

La modificación exógena de los ritmos puede no llegar a producir encarrilamiento pero sí, como hemos adelantado, otros fenómenos cuya descripción aportará datos clarificadores a este estudio.

El primero de ellos se produce cuando un elemento ambiental cíclico puede producir cambios de fase en el reloj interno suficientes para manifestarse en las CFR, pero no para lograr el encarrilamiento, ya que el máximo cambio de fases es aún inferior a la diferencia entre T y τ .

Recibe el nombre de coordinación relativa y tanto se produce entre un factor exterior y el marcapasos orgánico, como entre dos ritmos endógenos diferentes; en la observación gráfica se visualiza un proceso repetitivo en el oscilador que trata de sincronizar con el elemento ambiental cíclico pero sin acabar de conseguirlo.

En algunos casos estos componentes pasivos enmascaran las señales del ritmo endógeno (*masking*) parcial o totalmente; en este último caso el componente activo no puede apreciarse, queda enmascarado por un fenómeno cíclico que se confunde con el encarrilamiento; existen varias estrategias para diferenciarlos, pero sobre todo es importante la observación del ritmo biológico habiendo eliminado ambas influencias.

Es evidente que en los seres vivos, sometidos a todo tipo de condiciones ambientales, la determinación de τ ofrece complicaciones que sólo logran superarse comparándose los organismos o las especies en condiciones similares o equivalentes; éstas actúan incluso durante el tiempo inmediatamente posterior, como postefectos

(*aftereffects*) sobre los ritmos, y en un cambio de condiciones el organismo tarda, por ejemplo días, en asumir el τ ; es difícil determinar la duración de estos postefectos porque dependen de los diversos factores en juego, de la importancia de los cambios, pero aún más de la constancia de situaciones anteriores.

Citamos por último, dentro del grupo de las modificaciones exógenas de los ritmos, el fenómeno de disociación (*splitting*), ligado a los períodos con fases de actividad y reposo, en los cuales la fase de mayor actividad sufre unas “rupturas” que pueden desencadenarse debido a cambios en la intensidad lumínica, cambios hormonales, lesiones en el NSQ; se han observado en diversas especies animales, incluso en primates; en el hombre no se ha podido experimentar en las condiciones adecuadas; se han visto asociados también a la temperatura corporal, el comer y beber, y la actividad eléctrica cerebral.

Los aspectos anatómicos y fisiológicos a que nos estamos refiriendo se sitúan en un contexto filogenético, y están además, íntimamente ligados a lo que constituye la ontogenia de los ritmos biológicos, desarrollo del sistema circadiano, NSQ y TRH, a todo lo cual se suma la influencia de los factores ambientales, maternos y de la edad; es evidente que la etapa de la adolescencia se caracteriza por importantes cambios respecto de la maduración no sólo fisiológica, sino también intelectual y afectiva.

En mamíferos adultos ha sido intensamente estudiada la regulación del sueño y la vigilia por el marcapaso del NSQ, el cual recibe las informaciones breves y de poca intensidad, que le llegan del medio a través del TRH encarrilando el oscilador endógeno con el tiempo externo y estableciendo una correlación entre el primero y el de luz-oscuridad; a los dos o tres días de iniciada la neurogénesis del NSQ en roedores, pueden ser detectados los mRNAs del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la vasopresina (VP), proteínas (VP, VIP) y ligandos específicos (VIP, melatonina), característicos de las células de este núcleo. (DAVIS et al., 1999).

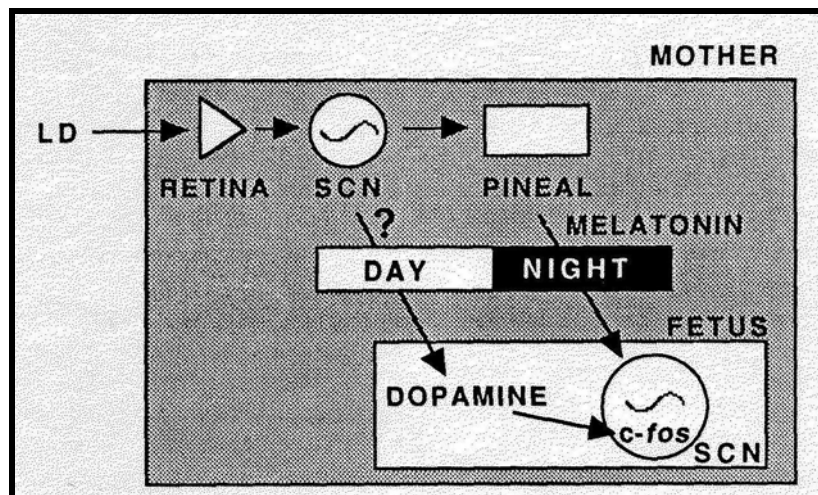


Figura 5.3: Esquema conceptual del encarrilamiento materno (mother) de un marcapaso fetal, con procesos opuestos durante el día y la noche (LD); es el resultado de las investigaciones encaminadas a demostrar que, por estimulación dopaminérgica, se expresa el gen *c-fos* en el NSQ (SCN) de fetos de roedores. (WEAVER, 1995).

El mecanismo molecular fue estudiado por RUSAK y sus colaboradores en 1990, provocando estimulaciones con luz artificial intensa por la noche durante 30 minutos, que provocaba un adelanto de fase del ciclo circadiano de sueño-vigilia en ratas y hámsters; vieron que la exposición de los sujetos a la luz, en momentos que inducían adelantos de fase, desencadenaba la expresión inmediata y transitoria de un gen llamado *c-fos* en el NSQ que controla la producción de la proteína *fos*, la cual a su vez regula la expresión de otros genes. (PINEL, 2001).

En humanos, muchos aspectos importantes de la estructura del sueño coinciden con el desarrollo del sistema circadiano, básicamente del NSQ que se forma antes de las veinte semanas de gestación y las neuronas inmunoreactivas VP y VIP han sido observadas a las treinta semanas aproximadamente.

Durante el primer año se produce una rápida diferenciación celular que comienza en los primeros días de vida y continúa durante semanas; parece ser que estas neuronas se incrementan en número durante el primer año postnatal y pueden continuar cambiando en número y estructura durante varios años.

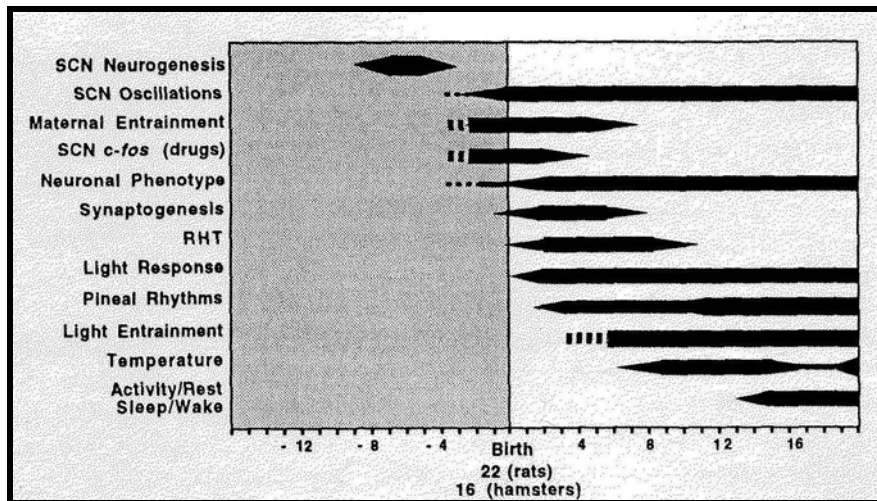


Figura 5.4: Desarrollo estructural y funcional del sistema circadiano (NSQ) de ratas y hamsters (ratón sirio) a partir de la neurogénesis, activación del oscilador endógeno, encarrilamiento materno, respuesta a la luz (TRH), fisiología pineal, encarrilamiento a partir de la luz y ritmo de vigilia-sueño; la magnitud de cada característica viene indicada por el grosor, y las líneas discontinuas, incertidumbre respecto del comienzo o finalización de cada una; el encarrilamiento materno incluye encarrilamiento mediante melatonina exógena. (WEAVER, 1995).

La regulación circadiana es fuerte a partir de dos o tres meses del nacimiento o antes; los ritmos de actividad y vigilia-sueño han sido experimentados en neonatos, en los cuales el ritmo circadiano aparece a los quince días y se consolida a las cuatro semanas; es probable que en mamíferos el marcapaso del NSQ se desarrolle en la etapa fetal, encarrilándose a partir del ritmo circadiano materno; el encarrilamiento a partir de la luz en humanos probablemente comience a producirse a partir del nacimiento.

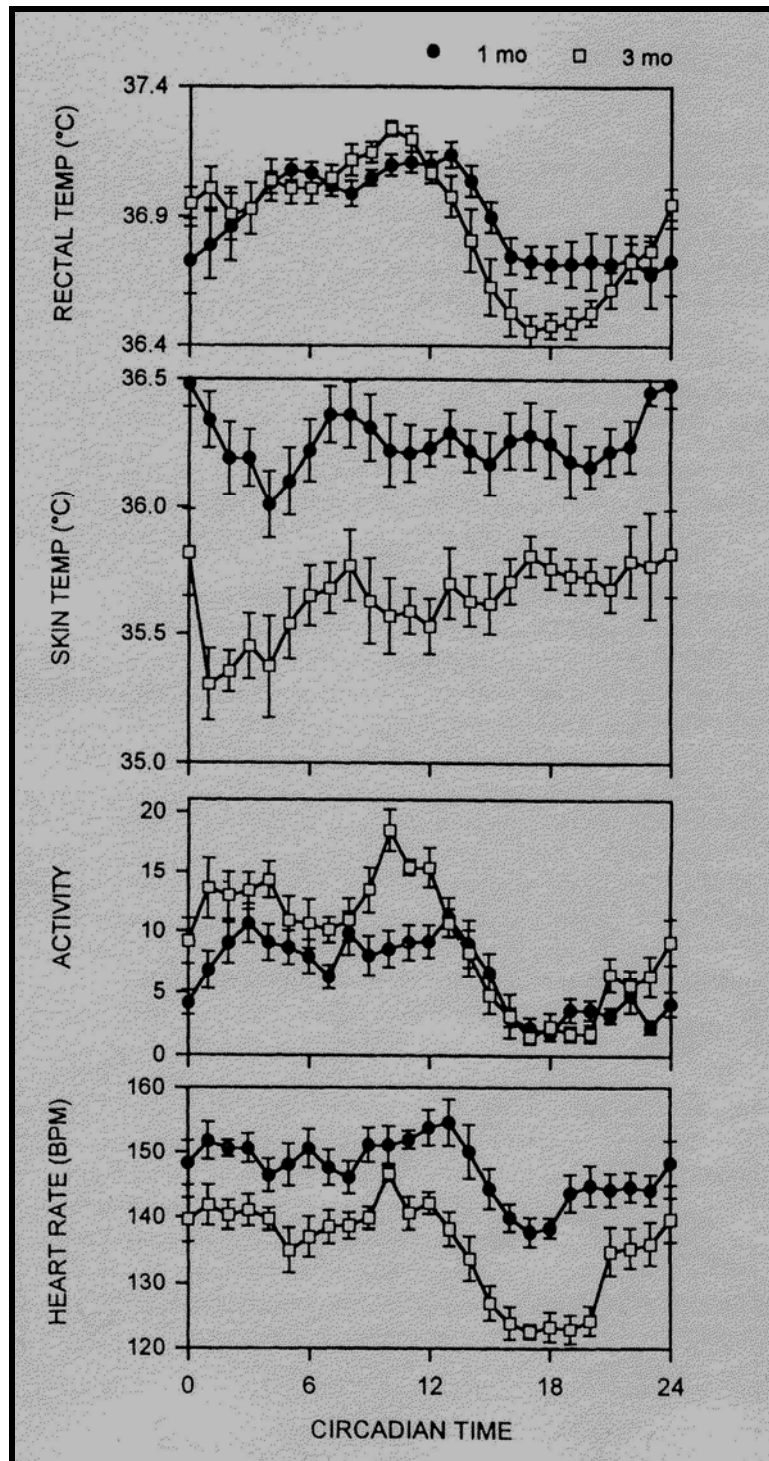


Figura 5.5: Media de varios ritmos diarios de diez infantes obtenidas al mes y a los tres meses de edad; los registros son domésticos y de cada hora durante tres días consecutivos; en el eje temporal, el origen del tiempo circadiano representa las 8 de la mañana; ritmos significativos se observan en las dos edades, en todas las variables (temperaturas rectal y epidérmica, actividad y frecuencia cardíaca), exceptuando la temperatura epidérmica. (WEAVER, 1995).

La clonación de los genes *clock* y *per* han proporcionado importantes revelaciones sobre los comportamientos moleculares del oscilador circadiano, pero la expresión de estos genes durante el desarrollo aún no ha sido estudiada totalmente, o

mejor expresado por los mismos grupos investigadores, se van uniendo los datos como las piezas de un rompecabezas, recurriendo constantemente a nuevas verificaciones.

El Departamento de Pediatría y colaboradores, de la Universidad de Valladolid, realizaron diversos estudios relacionados con la ontogenia del ritmo de sueño-vigilia (S/V): uno de ellos acerca de la relación entre melatonina y sueño durante el período neonatal, considerando a esta hormona como uno de los zeitgebers más importantes en la integración de los ritmos biológicos del sistema circadiano y en particular como mediador de la oscuridad y reguladora del citado ritmo. (ARDURA et al., 1998).

La población de estudio fueron recién nacidos sanos y las muestras de melatonina se obtuvieron de orina con pautas integradas de cuatro bloques horarios; los datos concernientes al ritmo S/V se recogieron mediante registro de observación familiar y por métodos objetivos automáticos a través de Actimetría; el análisis ritmométrico se llevó a cabo ajustando los datos a un cosinor simple; se observó el ritmo de S/V a partir de los quince días de vida y una anticipación de la estructuración del patrón del sueño respecto al establecimiento del ritmo circadiano de melatonina.

Un segundo estudio en esta universidad se centró en la secreción circadiana de melatonina durante el primer año de vida en humanos con el objetivo de establecer un patrón de maduración y teniendo en cuenta la variación circadiana de melatonina con altos niveles nocturnos y bajos niveles diurnos, y la influencia que el fotoperíodo ejerce sobre la glándula pineal.

Los antecedentes a que hacen referencia son las características del ritmo de la hormona y su difusión a través del organismo; antes de los tres meses de edad la secreción es muy baja y continua, la concentración de 6-sulfatoximelatonina (su metabolito urinario) es extremadamente baja hasta las nueve o doce semanas en que comienza a aumentar en concentración y ritmicidad; dado que es altamente lipófila, difunde desde los pinealocitos al torrente sanguíneo, alcanzando otros fluidos corporales como la saliva, los fluidos ovárico-folicular y seminal, y el líquido amniótico.

La población de niños eran tres grupos: los menores de un mes, los que tenían entre uno y dos meses, y entre dos meses y un año; se observó que el ritmo de secreción circadiana de melatonina se inicia entre las cuatro y las ocho semanas de vida, y que se hace más robusto a partir de los tres meses de edad.

Los ritmos humanos, sincronizados con el ciclo nictameral de 24 horas que incluye el fotoperíodo, son favorables al mantenimiento de la salud; estos ritmos endógenos, objeto de constantes estudios en la mayoría de los países, sobre el análisis de las variables más diversas, como las metabólicas, genéticas y ecológicas, además de lo relativo a las patologías y al aspecto psíquico, son más o menos conocidos en el hombre, como hemos podido apreciar; aquellos en los cuales quizá se han concretado los avances más notorios, mención aparte del de sueño-vigilia, son el de la temperatura corporal, los hormonales y los de actividad.

La sincronización entre todos ellos se manifiesta en la relación constante que mantienen sus fases a través del ciclo nictameral, y que es factible de observar en la representación gráfica de sus respectivas acrofases en los llamados mapas de fases.

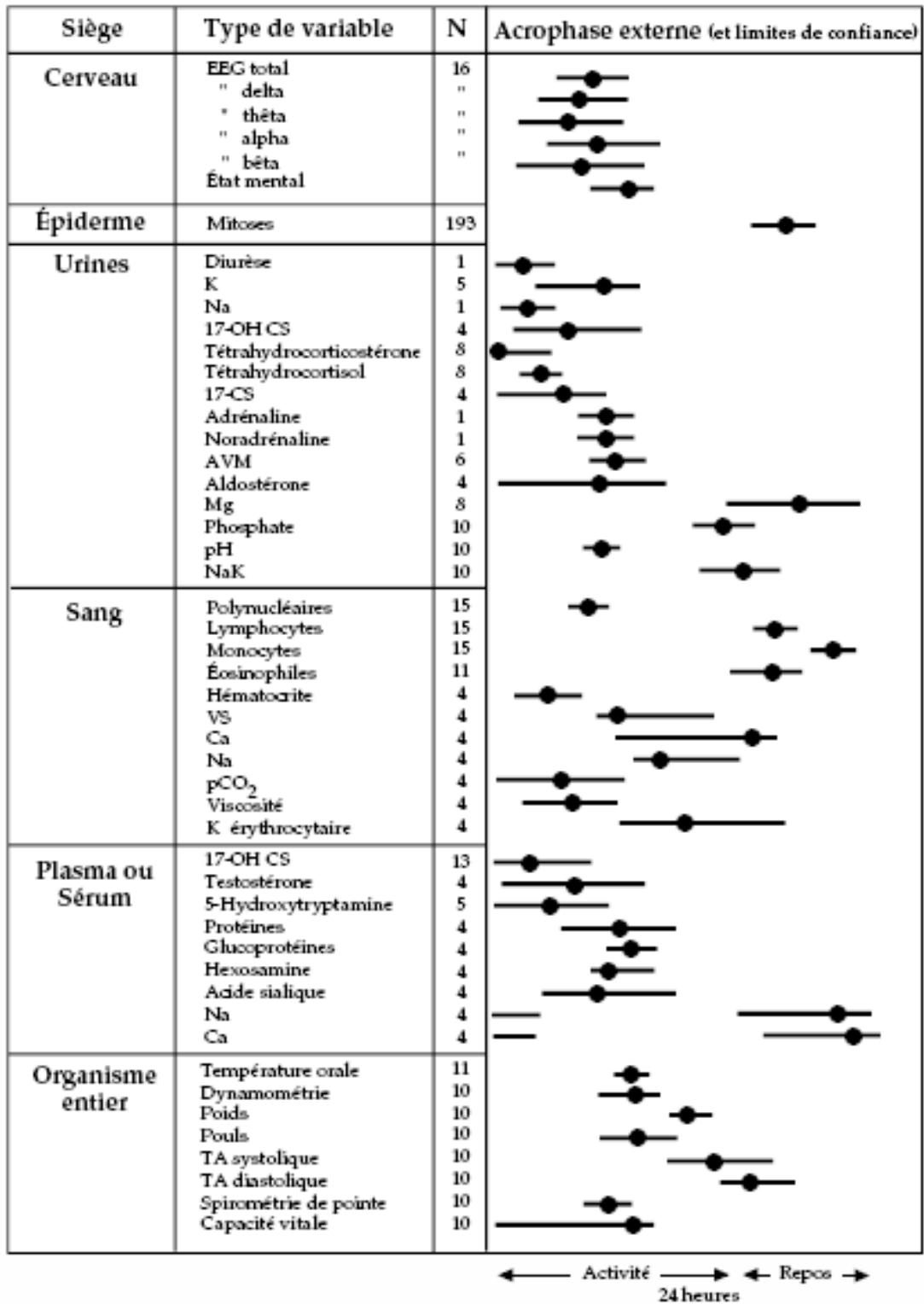


Figura 5.6: Mapa de fases del sistema circadiano del hombre; los puntos negros representan la acrofase de los ritmos y los rectángulos, sus intervalos de confianza. (REIMBERG, 1991).

Estas relaciones de fases que a nivel individual mantienen los ritmos circadianos endógenos con el ciclo externo, permiten observar el diseño conductual de las personas,

es decir su carácter matutino o vespertino; las primeras presentan las acrofases de los ritmos avanzadas con respecto a las segundas.

Otro aspecto, relacionado con la salud, es la capacidad de las personas que padecen ceguera para coordinar el sueño con los niveles hormonales; en estos casos el ritmo de melatonina va en curso libre al no existir el estímulo fótico; pero hay personas en que sí se manifiesta el ritmo circadiano, tal como hemos citado en un tema anterior.

Los estudios citados disponen de complejas técnicas de análisis de las series temporales de datos, que se agregan a los clásicos métodos de representación gráfica, algunos de los cuales también han sido adaptados a fin de extraer una información más completa o de situarlos más claramente en el contexto de la Cronobiología.

El **cronograma** nos permite representar en función del tiempo, los datos que se analizan de la variable estudiada. Ubicando la variable tiempo en las abscisas, sobre las ordenadas observaremos las variaciones con relativa facilidad, sobre todo si son cíclicas. Es útil como primera exploración.

El **plexograma** nos permite observar las principales características rítmicas de la variable estudiada: las horas en la cual tiende a ser más alta o más baja, si el ritmo es muy marcado, la forma característica de la oscilación, y apreciar el nivel de variación en determinados momentos del ciclo.

Considerando que el período es de 24 horas, en el eje de las abscisas se sitúa el tiempo equivalente a un ciclo completo, y en las ordenadas los datos en función de la hora del día en la que se han obtenido, sin tener en cuenta si los mismos pertenecen o no al mismo día, es decir independientemente del número de ciclo al que corresponden.

La **doble gráfica** (*double-plot*) es la más usada en Cronobiología por la abundante información que permite obtener de las series temporales, las cuales se ubican de manera que faciliten la observación de la variable estudiada y sus características rítmicas; los registros se suelen realizar en períodos de 24 o 25 horas, a continuación del día número 1 se coloca el registro del día 2º, y así sucesivamente; pero además se duplica la gráfica de cada módulo situándola a la derecha de la del día anterior.

Actualmente se suelen realizar con soporte informático, en programas que permiten además, procesar la información, obtener imágenes, ajustar los datos y utilizar la metodología analítica; la experiencia de laboratorio con ratas y hamsters, de gran utilidad en los estudios cronobiológicos, usa frecuentemente este recurso gráfico.

Cuando se registra el ritmo de sueño-vigilia de una persona que se levanta y se va a dormir siempre a la misma hora, las filas de doble gráfica tendrán siempre la misma estructura, de acuerdo con n períodos de 24 horas; pero si en un *double-plot* con módulo de 24 horas registramos el ritmo de una persona que sigue un período de 25 horas, observaremos en la fila de la izquierda una discontinuidad en los ciclos, ya que la última hora (nº 25) se sitúa en la gráfica que hemos duplicado, produciéndose un desplazamiento d en la sucesión de los ciclos, y además un retardo para comenzar el siguiente, que aumenta en una hora por cada ciclo.

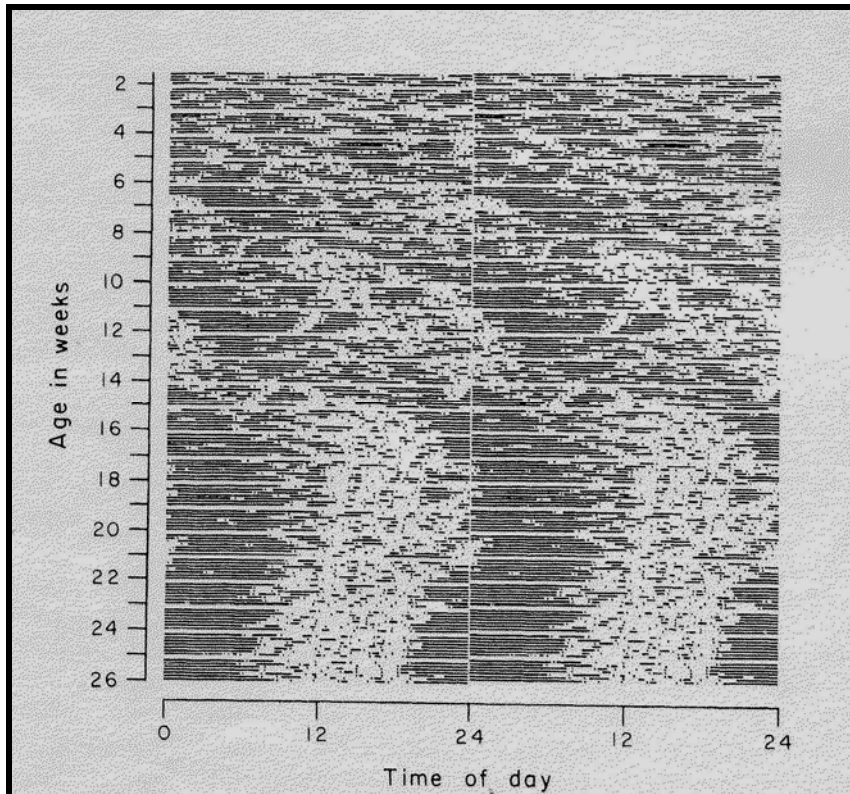


Figura 5.7: Double-plot del ritmo sueño-vigilia de una niña durante un lapso de tiempo comprendido entre las dos y las veintiseis semanas desde el nacimiento; las líneas indican las horas de sueño y los puntos, los períodos de alimentación. Age in weeks: edad en semanas. (WEAVER, 1995).

Este desplazamiento hacia la derecha, evidentemente, puede producirse hacia la izquierda en el caso contrario, es decir que para un módulo de 24 horas el ciclo fuera, por ejemplo, de 22 o 23 horas; y así en cada fila habría un poco más de un ciclo.

La existencia o la falta de desplazamiento nos permite apreciar si el ritmo estudiado es superior, inferior o igual al módulo; de todas maneras podemos calcular con exactitud el valor del período del ritmo estudiado, determinando d durante n filas sucesivas; el valor del desplazamiento es positivo hacia la derecha y negativo hacia la izquierda.

La fórmula es:

$$\text{Período} = \text{módulo de doble gráfica} + \frac{d}{n}$$

La sucesión de períodos nos permite también la observación de los cambios de fase del período del ritmo, avance o retardo, de acuerdo con lo previsto, y el posterior análisis; la metodología que tiene por objeto analizar las variables de los ritmos estudiados comprende diversas técnicas entre las cuales podemos citar la media móvil, que puede aplicarse sobre gráficas simples o sobre la doble gráfica, que puede ser ponderada (utilizando coeficientes), y que nos permite determinar el grado de presencia de algunos perfiles dentro de la serie de datos.

La autorregresión, estrechamente relacionada con la anterior, se utiliza para realizar estimaciones y predicciones sobre la base de los coeficientes más satisfactorios de la media ponderada; de todos modos, en los procesos cíclicos, o más aún rítmicos, sólo sirve como complementaria de las interpretaciones biológicas concretas.

Las técnicas de análisis que citamos a continuación, complementan los datos con la referencia temporal, es decir con la variable independiente tiempo, la cual acostumbra utilizarse en minutos u horas a partir de la iniciación del estudio, teniendo en cuenta además la regularidad o irregularidad de los intervalos; por otra parte, los datos referentes a los ritmos biológicos se pueden aproximar frecuentemente, mediante curvas seno; un cronograma como el descrito anteriormente, ajustado a una función sinusoidal, se expresa:

$$Y(t) = M + A \cdot \cos\left(\left(\frac{2\pi}{T}\right)t - \phi\right)$$

donde:

t es el tiempo

$Y(t)$ es el valor de la variable en el tiempo t

M es el valor medio de la función

A es la amplitud de la oscilación

T es el período de la oscilación

ϕ es el desplazamiento de fase

El coeficiente $2\pi / T$ suele representarse con la letra ω y se llama frecuencia angular o velocidad angular porque indica la frecuencia con que el período T está contenido en una rotación completa del ángulo α ; siendo $\alpha = 360^\circ / T \cdot t$ o lo que es lo mismo $\alpha = 2\pi / T \cdot t$.

La frecuencia o número de oscilaciones por unidad de tiempo, puede calcularse como la inversa del período ($1 / T$); el valor medio de la función ajustada (M) no es necesariamente la media de los datos, aunque en una muestra regular puede demostrarse matemáticamente la coincidencia; la amplitud (A) de la función, es la diferencia entre el valor máximo de la función ajustada y el valor medio de la misma; el desplazamiento de fase ϕ es el tiempo desde t_0 hasta el valor máximo de la función ajustada.

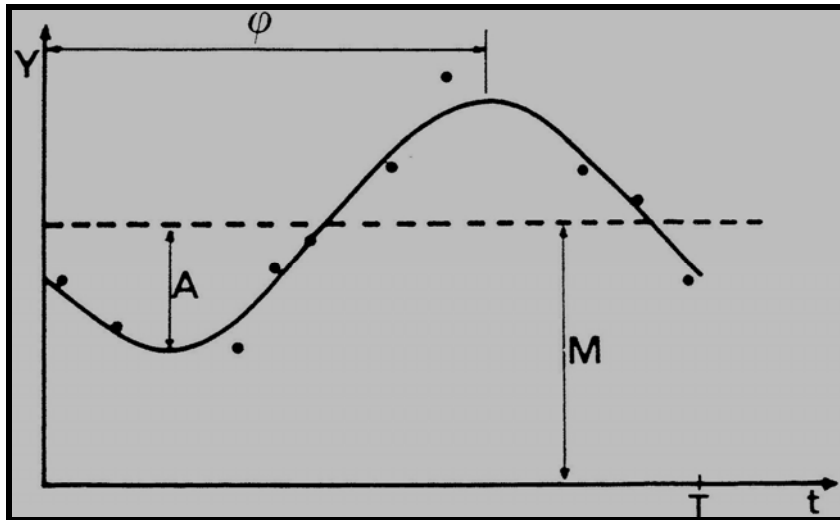


Figura 5.8: Modelo de cronograma ajustado a una curva sinusoidal. (DÍEZ, 1997).

A finales de la década de los setenta, Franz Halberg propone un método que consiste en realizar el ajuste de los datos a una función sinusoidal y a continuación representarlos en una gráfica de características concretas, todo lo cual constituye el método del **cosinor**; permite determinar la amplitud de la oscilación; el valor medio de la función ajustada, que en este caso recibe el nombre de **Mesor** (*Mean Estimated Statistic Over Rhythm*); y también ϕ que se llamará **Acrofase**, incluyendo sus límites fiduciarios.

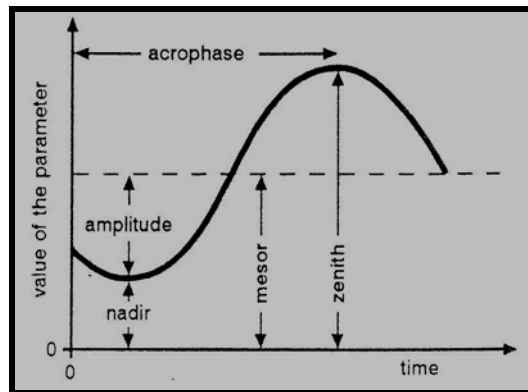


Figura 5.9: Modelo ajustado a una curva sinusoidal. (PITTS, 1969).

Puede aplicarse a series de datos cortas o largas, pero es necesario conocer el período del ritmo a estudiar; es importante, además, que aunque la muestra no sea regular, se tengan datos de todo el ciclo.

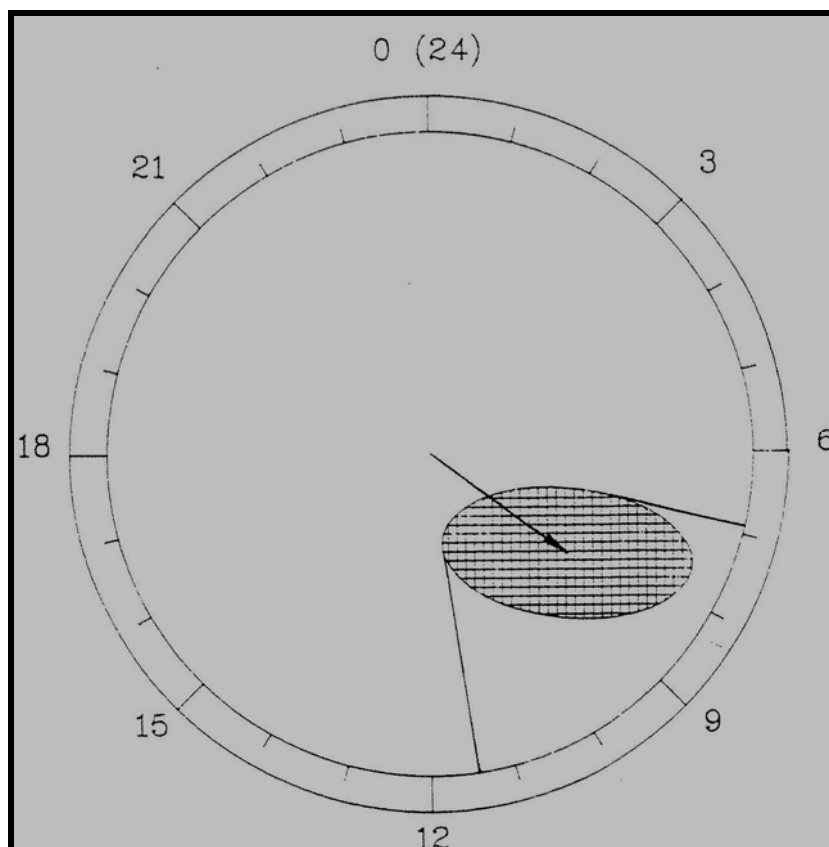


Figura 5.10: Representación gráfica de un cosinor. (DÍEZ, 1997).

La gráfica representa un círculo horario, que en los estudios de ritmos circadianos suele ser de 24 horas el período de ajuste de la función; la acrofase está representada por un vector con origen en el centro del círculo, cuyo módulo (longitud) corresponde a la amplitud y la orientación queda definida por el momento del ciclo en el cual la función ajustada alcanza su valor máximo; su extremo queda englobado en una elipse de confianza respecto de los límites de la amplitud (para una probabilidad de un 95 %), indicados por los radios tangentes; dicha elipse queda demarcada, también tangencialmente por las circunferencias concéntricas que pasan por los vectores más corto y más largo; si la elipse pasase por el centro del círculo horario demostraría la existencia de vectores de módulo 0, y una oscilación de amplitud 0 equivale a un valor constante y no rítmico.

El método del cosinor que, sin dejar las polinomiales trigonométricas, nos recuerda con su gráfica nuestros estudios sobre los relojes biológicos, no acaba aquí su utilidad, ya que este círculo horario puede ofrecer más representaciones.

Para comparar características rítmicas de dos series diferentes, con datos, por ejemplo de un determinado tratamiento y el control correspondiente, o los previos y posteriores a un determinado tratamiento, etc., ambos vectores y sus elipses de confianza pueden representarse en el mismo cosinor, donde serían fácilmente observables, según los parámetros a analizar, se superpongan o no, aunque sólo sea parcialmente.

Se utiliza también este método, con una técnica similar, para representar una población de individuos; en este caso el vector es la media de los vectores individuales y la elipse de confianza es la nube de puntos formada por los mismos.

También con el objeto de compararlas, pueden representarse en el mismo círculo horario dos poblaciones, a fin de determinar sus características rítmicas más o menos semejantes.

En tal sentido podemos citar un trabajo sobre variación circadiana de la presión arterial (PA) en gestantes con hipertensión gestacional, realizado por el Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología de la Universidad de Vigo; los datos obtenidos fueron sincronizados en función del ciclo de actividad y descanso de cada gestante y expresados en horas transcurridas desde el momento de acostarse; los parámetros rítmicos circadianos (MESOR, amplitud y acrofase), obtenidos mediante el método del cosinor simple para cada serie de PA fueron utilizados para calcular características rítmicas para cada grupo en cada trimestre de gestación por medio de un análisis de cosinor poblacional. (HERMIDA et al., 1998).

Evidentemente, uno de los recursos más utilizados en el estudio de los ritmos biológicos, y concretamente en el de sueño-vigilia, tanto a nivel experimental como sanitario, para el tratamiento de datos de series temporales, es el análisis de Fourier; se basa en la descomposición de una función periódica en la suma de infinitas funciones sinusoidales de frecuencias armónicas a la frecuencia fundamental, siendo éstas, el resultado de multiplicar la fundamental por un entero; en consecuencia, la frecuencia armónica de la primera función sinusoidal o “primer armónico”, multiplicada por uno, será igual a la fundamental; el segundo armónico será la fundamental multiplicada por dos; el tercer armónico, la fundamental multiplicada por tres; así hasta lograr la descomposición.

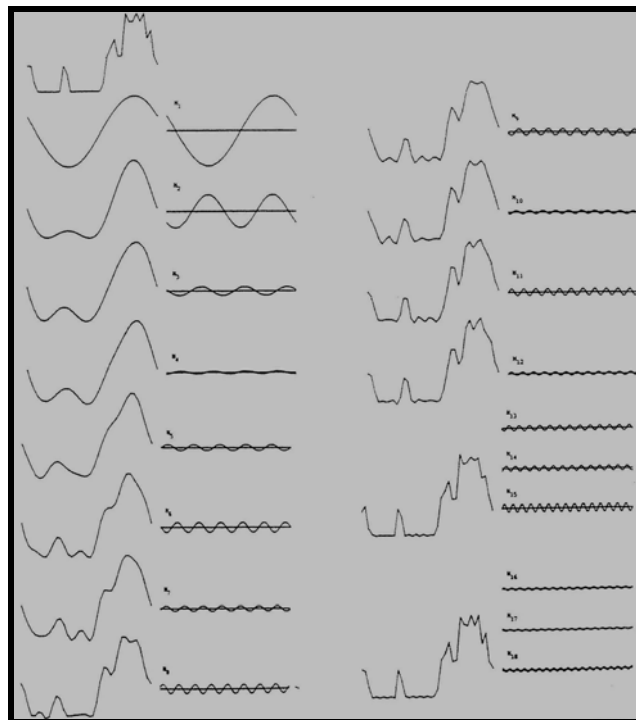


Figura 5.11: Representación gráfica de la descomposición de una onda periódica en los componentes armónicos. (DÍEZ, 1997).

Los parámetros que definen cada armónico en el análisis de Fourier, son la frecuencia, la amplitud y la fase; su significado es similar a los de la función sinusoidal y la expresión es la siguiente:

$$Y(t) = M + A_1 \cos(\omega_1 t - \phi_1) + A_2 \cos(\omega_2 t - \phi_2) + \dots + A_n \cos(\omega_n t - \phi_n)$$

Como se aprecia en la figura, cuando se analiza el perfil de un ritmo biológico, se observa una variación global de los datos, que suele expresarse como un porcentaje; si la muestra es regular puede calcularse mediante la potencia del armónico respecto de los demás, del siguiente modo:

$$Potencia_i = \frac{100A_i^2}{(A_1^2 + A_2^2 + \dots + A_n^2)}$$

Este análisis de las potencias pone en evidencia los componentes rítmicos más importantes de la serie de datos, y por tanto las frecuencias predominantes de la descomposición espectral; de la misma manera y a través del proceso inverso, es posible reconstruir la función original.

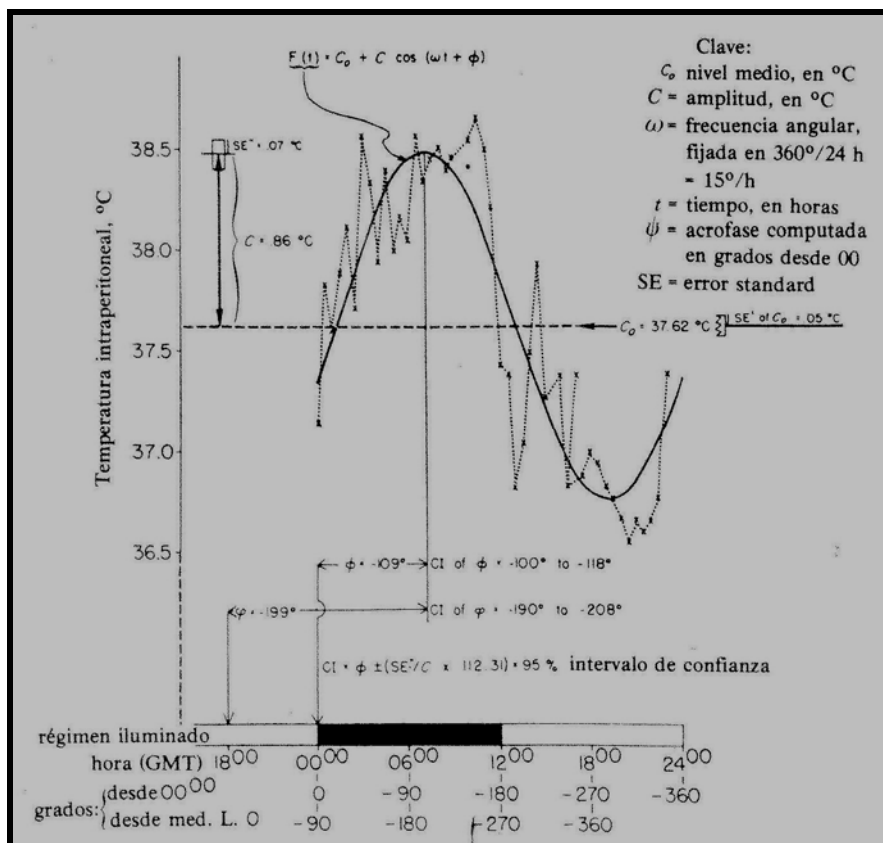


Figura 5.12: Temperatura intraperitoneal de rata adaptada a una curva seno; animal sujeto a un régimen de iluminación especial en preparación para un lanzamiento al espacio. (PITTS, 1969).

La evolución de la potencia de los armónicos a través del tiempo puede visualizarse fragmentando la serie de datos en los períodos que comprende, formando

matrices gráficas cuyas filas son la descomposición espectral de dichos períodos, y las columnas corresponden a la potencia de los armónicos comenzando por el fundamental; con la ayuda de colores o una escala de grises se codifican los valores de las potencias de los armónicos en la matriz; también pueden determinarse las periodicidades de una serie de datos o las existentes en una determinada función, a través de un método conocido como periodograma; tienen esta característica común aunque varían en los tamaños muestrales, las matrices, los cálculos y los valores estadísticamente significativos.

El periodograma de Mínimos Cuadrados se basa en ajustar, por medio de este método, la serie de datos a una función sinusoidal en la que los parámetros a estimar son M , A , ϕ y además el valor T ; se utiliza frecuentemente con más de un armónico, ajustando simultáneamente la serie de datos a una senoide principal de período T desconocido y a funciones sinusoidales de período submúltiplo de T (o frecuencia múltiplo de $1/T$); este periodograma no necesita que el muestreo sea regular y además, es viable aún sobre una muestra realizada durante un solo ciclo.

El periodograma de Sokolove y Bushell; se utiliza para muestras regulares, y es significativo si los ciclos de tiempo superan la decena; incorporando los datos a las sucesivas celdas, la variación de la media de los datos de las columnas será máxima si, en cada fila de la matriz, cabe un número de datos equivalente al período de la serie; la significación viene dada por el cociente entre la variación de las medias de las columnas y la variación global de los datos.

LA VIGILIA Y EL SUEÑO Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO

6- Integración del metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y cuerpos cetónicos, en la realimentación que sigue al ayuno nocturno; ciclo glucosa-ácidos grasos-cuerpos cetónicos.

7- Consumo de glucosa por el cerebro al comienzo de la vigilia; hipoglucemia tras el ayuno nocturno y persistencia del mismo; gluconeogénesis.

8- Secuenciación diaria de la actividad física e intelectual del adolescente; alternancia de la realimentación y el trabajo escolar; gasto energético total, longitudinal (24 horas) y transversal (requerimientos orgánicos).

9- Secuenciación cualitativa de la alimentación diaria durante la vigilia y destino de los nutrientes.

10- Ingesta de triptófano (aminoácido esencial); su papel en la formación de melatonina.

11- Ingestión de estimulantes, café, té y chocolate, bebidas alcohólicas, tabaco, drogas y fármacos, durante las horas de actividad y descanso; trastornos alimentarios que afectan la coordinación vigilia-sueño.

6- Integración del metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y cuerpos cetónicos, en la realimentación que sigue al ayuno nocturno; ciclo glucosa-ácidos grasos- cuerpos cetónicos.

El hombre se alimenta generalmente de manera intermitente, y a cada período de ayuno, sea éste nocturno o diurno, le sigue el de realimentación, en el cual se estima que ocupa alrededor del 5% de su tiempo, aunque la absorción dura mucho más; el ciclo día/noche impone básicamente, un ritmo diurno en el comportamiento nutricional, almacenándose suficientes nutrientes durante el período activo para satisfacer las necesidades metabólicas durante el sueño; el metabolismo de los diferentes tejidos se integra en el organismo entero, y el sistema hormonal desempeña un importante papel en dicha integración. (NEWSHOLME et al., 1987).

De los sustratos energéticos circulantes en sangre, la glucosa es la que mantiene, con diferencia, la concentración más constante, que en humanos es cercana a 5 mmol/l , aunque no está estática, ya que sus moléculas continuamente están siendo eliminadas y reemplazadas por otras. (FRAYN, 1998).

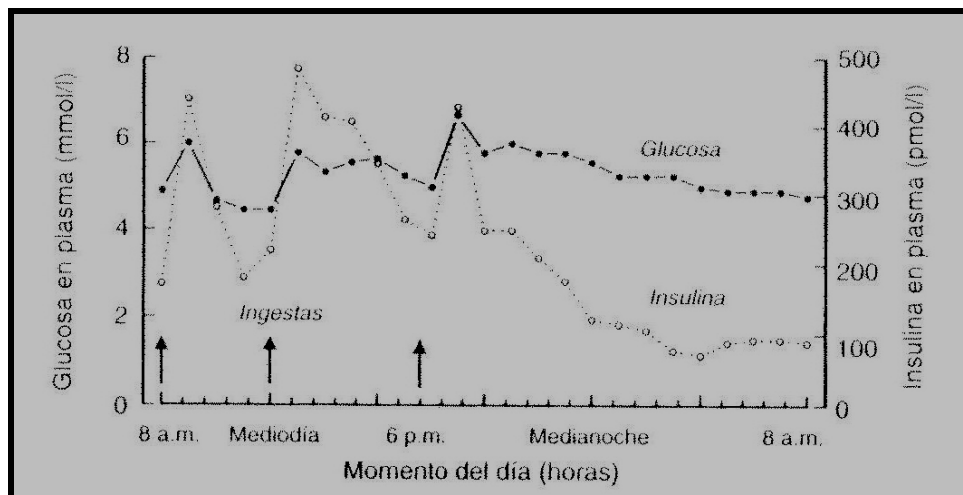


Figura 6.1: Constancia relativa de la concentración de glucosa en sangre durante un día típico, comparada con la variabilidad relativa de la concentración de insulina en plasma. (FRAYN, 1998).

La razón de mantener esta concentración obedece a la necesidad de aportar una cantidad de energía constante a los tejidos en los que la velocidad de utilización de la energía está regulada fundamentalmente por la concentración extracelular de glucosa; dichas concentraciones pueden tener consecuencias adversas si disminuyen por debajo de 3 mmol/l o aumentan por encima de 11 mmol/l, a pesar de que los efectos pueden tardar años en manifestarse.

La glucosa entra a la sangre a través de tres vías principales: la absorción en el intestino, la degradación del glucógeno del hígado y la gluconeogénesis en el hígado; captada del torrente sanguíneo por el hígado, se convierte en glucosa 6-fosfato, que

puede destinarse a la síntesis de glucógeno, de ácidos grasos y triacilglicéridos, o hidrolizarse para formar glucosa nuevamente; recordamos que la degradación del glucógeno muscular no libera glucosa a la sangre, ya que el músculo no dispone de la glucosa-6-fosfatasa.

De acuerdo con el estado nutricional, estas vías adquieren más o menos importancia; la glucosa abandona la sangre al ser captada por los tejidos y muy poca cantidad se pierde normalmente por la orina, porque al ser filtrada en el glomérulo, es reabsorbida casi completamente en los túbulos proximales.

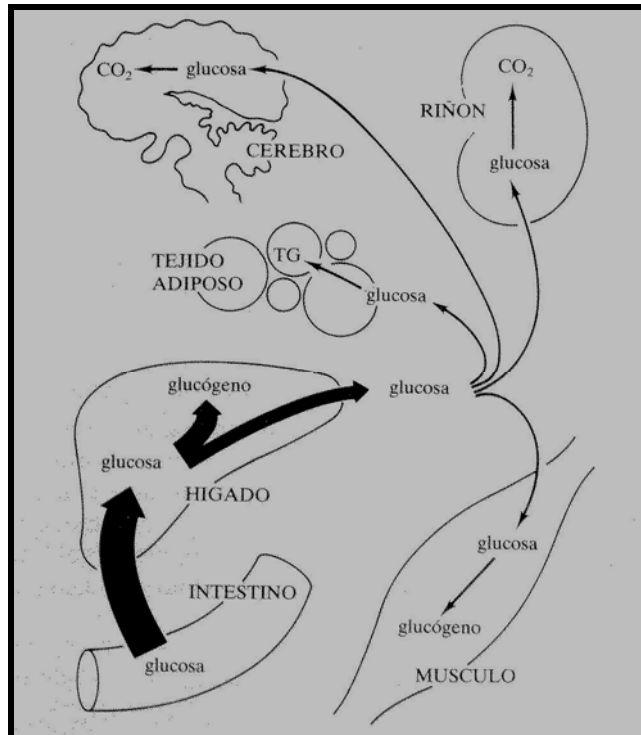


Figura 6.2: Destino de la glucosa absorbida por el intestino delgado (el grosor de las flechas es aproximadamente proporcional al flujo a través de la ruta correspondiente). (NEWSHOLME, 1987).

Durante un día típico, una persona de peso medio que se alimenta con una dieta occidental, ingiere unos 300 g de glúcidos, que relacionado con el volumen de sangre (aproximadamente 5 l) y la concentración de glucosa en ella, o lo que es mejor, la cantidad total de glucosa en todo el líquido extracelular (aproximadamente el 20% del peso corporal), podemos deducir que en 24 horas ingerimos una cantidad suficiente para sustituir la glucosa que tenemos en solución, unas 25 veces.

Si se excede la ingesta, aunque sea en unos 80-100 g, podría elevar el nivel varias veces, si no existieran mecanismos para inhibir la producción de glucosa por el hígado e incrementar la captación de glucosa por los tejidos; en esta coordinación, la insulina desempeña un importante papel, ya que de su variabilidad depende mayormente la constancia en las concentraciones de glucosa.

En humanos, tras el ayuno de una noche, pero antes de desayunar, lo que se conoce como estado post-absortivo, ha sido incorporada por el intestino delgado en su totalidad, la última ingesta; la concentración de glucosa en sangre está un poco por debajo de 5 mmol/l y la de insulina en plasma, a pesar de las diferencias individuales, alrededor de 60 pmol/l; a su vez, la de glucagón entre 20-25 pmol/l, aunque resulta difícil de estimar, sobre todo porque las concentraciones relevantes son las de la vena portal hepática; en este estado, la velocidad de recambio de la glucosa es cercana a 2mg de glucosa/kg de peso corporal por minuto.

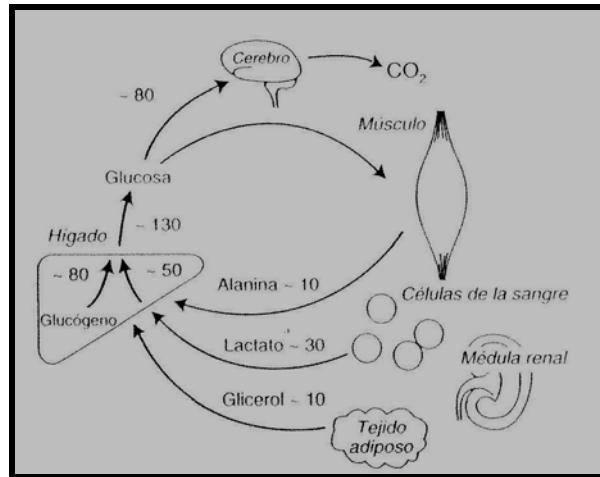


Figura 6.3: Esquema del metabolismo de la glucosa tras el ayuno de una noche (cantidades aproximadas en mg/min. para una persona de 65 kg de peso corporal). (FRAYN, 1998).

En la figura observamos el metabolismo de la glucosa tras el ayuno de una noche; entra en sangre casi exclusivamente desde el hígado, y procede de la degradación del glucógeno y de la gluconeogénesis; la proporción entre ambas depende de la cantidad de glucógeno que hubiera en el hígado la tarde anterior, derivado de la dieta y dependiendo de la cantidad de ejercicio realizado; se estima que la procedencia de esta fuente son los dos tercios del total; el resto procede de la gluconeogénesis, a la cual nos referiremos en el siguiente apartado.

El cerebro utiliza unos 120 g de glucosa/día, es decir unos 80 mg/min, más de la mitad de toda la glucosa consumida; el resto de la cantidad de glucosa es utilizada por otros tejidos, incluyendo los eritrocitos, el músculo esquelético, la médula renal y el tejido adiposo.

El estado post-absortivo dura unas cuantas horas y es interrumpido por la llegada de los alimentos del desayuno; la primera ingesta del día produce el cambio más drástico desde una situación de “producción” a una situación de “almacenamiento”.

Suponiendo que el desayuno contiene glúcidos en abundancia, los cuales son digeridos y absorbidos en el intestino, a los 15 minutos de la ingesta ya puede detectarse un incremento de la concentración de glucosa en sangre, que alcanza el máximo alrededor de la media hora de la ingesta; el páncreas endocrino responde estimulando la secreción de insulina, que aumenta su concentración plasmática, como también la relación insulina/glucagón.

La sangre que procede del intestino delgado, llega al hígado a través de la vena porta hepática, con una importante variación de la concentración de glucosa, la cual entra en los hepatocitos mediante la proteína transportadora GLUT2.

El incremento de las concentraciones intracelulares de glucosa en los hepatocitos, junto con la variación de la relación insulina/glucagón, da lugar a una inactivación de la glucógeno fosforilasa y una activación de la glucógeno sintasa, produciéndose en consecuencia, un cambio de sentido desde la degradación de glucógeno al almacenamiento del mismo.

Después de una a dos horas de la ingesta de carbohidratos, la velocidad de liberación de glucosa desde los hepatocitos (procedente del glucógeno o de la gluconeogénesis), cae drásticamente; se trata de un mecanismo para reducir el incremento de la concentración de glucosa; sin embargo, los hepatocitos continúan captando glucosa exógena que les llega por la vena porta procedente de la dieta, y aumenta también la que libera la vena hepática a la circulación.

Al incremento de la concentración de insulina, responden otros tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, pues se estimula la captación de glucosa a través de un aumento de la actividad de la proteína transportadora GLUT4 en la membrana celular, y de un aumento de la cantidad de glucosa disponible en el interior de la célula.

Al mismo tiempo, la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados disminuye, debido a que se inhibe la movilización de grasa del tejido adiposo; entonces los tejidos que, como el músculo esquelético, pueden utilizar ácidos grasos o glucosa como fuente energética, cambian a la utilización de esta última.

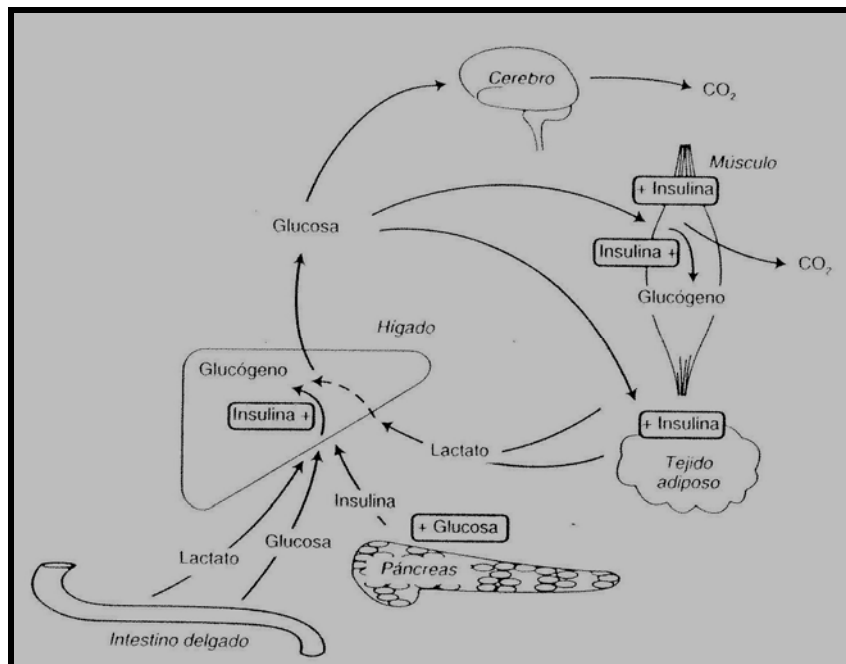


Figura 6.4: Esquema del metabolismo de la glucosa tras un desayuno a base de carbohidratos. (FRAYN, 1998).

En estas condiciones, no toda la glucosa captada por el músculo es oxidada, ya que la insulina activa también la glucógeno sintasa, y las reservas de glucógeno del músculo se vuelven a llenar; así pues, tras una ingesta rica en carbohidratos, se produce un cambio general en el metabolismo, desde la utilización de grasas a la utilización de glucosa, y un cambio aún mayor hacia el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.

Hacia el final del período post-absortivo, unas cinco horas tras la ingesta, aproximadamente una cuarta parte de los glúcidos ingeridos (25 g) han sido almacenados, y el resto oxidados; porque a pesar de que tras la ingesta, ha aumentado la velocidad de oxidación de glucosa en los tejidos, la tendencia a almacenarla es tal que, la proporción citada se guarda para ser utilizada más adelante.

Lo que ocurra al final del período absortivo depende, por supuesto, de los factores que afectan a la disponibilidad de nutrientes, como son la actividad intelectual y el ejercicio, también el estrés o la enfermedad; probablemente se produzca otra ingesta, mediante la cual se recuperen las reservas de glucógeno.

Como vemos, existe una forma principal de carbohidrato circulante en sangre, la glucosa, con una concentración relativamente constante; no ocurre lo mismo con las características de los lípidos, y también sus concentraciones pueden variar considerablemente a lo largo de un día normal; tanto los triacilgliceroles que ingerimos con la dieta, como los ácidos grasos no esterificados, están siempre presentes en el plasma, y, como la glucosa, están siendo utilizados y reemplazados constantemente.

Tras una ingesta, los triacilgliceroles entran a la sangre procedentes del intestino, en forma de quilomicrones, que son las lipoproteínas de mayor tamaño; la concentración total en plasma varía ampliamente entre individuos diferentes, dependiendo claramente de las condiciones físicas, el grado de entrenamiento físico y las influencias genéticas.

Antes del desayuno los valores normales de concentración total de triacilgliceroles puede ser de alrededor de 1 mmol/l, pero como cada molécula contiene tres ácidos grasos, desde el punto de vista energético esta concentración es equivalente a 3 mmol/l de ácidos grasos no esterificados; en las mismas circunstancias, la concentración de quilomicrones concretamente, es cercana a cero, aumentando con la ingesta unos 0,4-0,6 mmol/l.

Con respecto a los ácidos grasos no esterificados, que entran al plasma únicamente desde el tejido adiposo, se movilizan en un proceso catalizado por la enzima lipasa sensible a hormonas; por tanto, la regulación de esta enzima y del proceso opuesto, la esterificación de ácidos grasos en el tejido adiposo, son los principales responsables de la concentración plasmática de los mismos.

Como parece ser que la velocidad de utilización de los ácidos grasos no esterificados del plasma, no está regulada, depende casi completamente de su concentración, la cual en dicho medio es, antes del desayuno, de aproximadamente 0,5 mmol/l; así pues, ésta refleja su velocidad de liberación desde el tejido adiposo.

Por otra parte, durante un día normal, dicha concentración es un reflejo inverso de las concentraciones de glucosa y de insulina en plasma; cuando el organismo,

después del ayuno nocturno, presenta las concentraciones de glucosa e insulina en sus valores más bajos, la de ácidos grasos no esterificados, en sus valores más altos.

Los ácidos grasos no esterificados no son solubles en agua, son transportados por plasma unidos a la proteína albúmina que cuenta para ello con unos tres sitios de unión; pero la albúmina también actúa de transportador de varias sustancias hidrofóbicas como ciertos fármacos y el aminoácido triptófano; existe entonces una competencia por los lugares de unión, y, los ácidos grasos en una mínima proporción se mantienen libres en solución.

Observamos que los combustibles lipídicos, ácidos grasos no esterificados (NEFA) y triacilgliceroles (TAG), circulan en su mayor parte, a concentraciones menores que la de la glucosa, que en esta circunstancia es de unos 5 mmol/l. Sin embargo, es interesante pensar que desde el punto de vista energético, la aportación de los lípidos es potencialmente una fuente más importante.

Sustrato	Concentración típica (mmol/l)	Energía por oxidación total (kj/g)
Glucosa	5	17
NEFA	0,5	38
TAG	1	40

El recambio de los ácidos grasos no esterificados en el estado post-absortivo comprende su liberación del tejido adiposo y su captación por diferentes tejidos, principalmente por el músculo esquelético y por el hígado, con una velocidad que refleja la actividad de la lipasa sensible a hormonas.

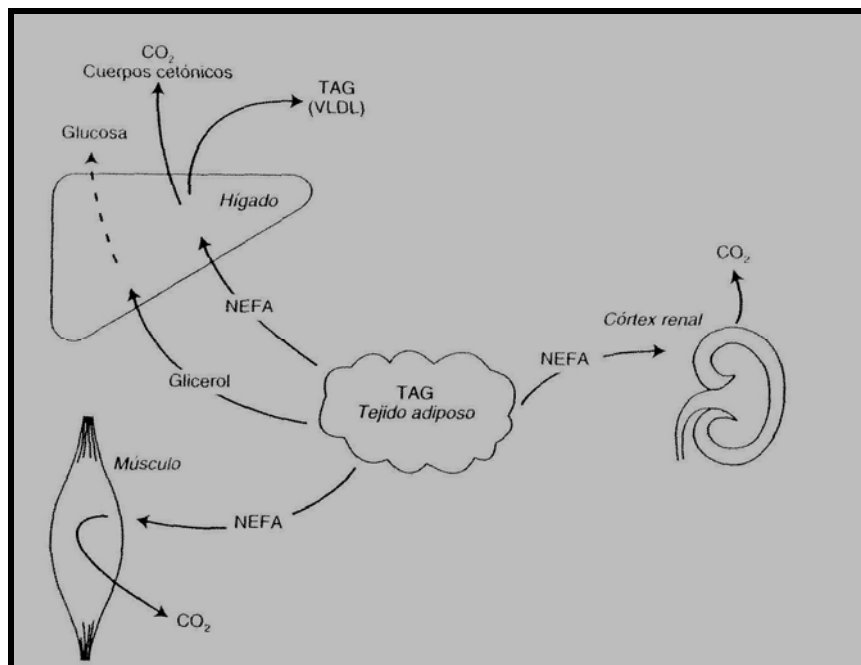


Figura 6.5: Esquema del metabolismo de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) tras el ayuno de una noche, liberados por la acción de la lipasa sensible a hormonas; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. (FRAYN, 1998).

Uno de los factores que, indudablemente, sirve de estímulo a este proceso, es la disminución de la concentración de insulina, y probablemente también, la influencia de la adrenalina presente en el plasma, y la noradrenalina liberada desde las terminales nerviosas simpáticas en el tejido adiposo.

La velocidad a la que los ácidos grasos no esterificados son liberados del tejido adiposo también está regulada por el proceso de reesterificación de ácidos grasos en el interior de dicho tejido; sin embargo, el proceso de reesterificación necesita glicerol 3-fosfato producido por glucólisis, y esta producción puede ser relativamente lenta, de forma que la mayoría de los ácidos grasos saldrán del adipocito.

Las mejores estimaciones de que disponemos sugieren que tras una noche de ayuno, alrededor del 10% de los ácidos grasos liberados por la acción de la lipasa sensible a hormonas son retenidos por reesterificación; esta cantidad cae hasta cero si el ayuno se alarga unas cuantas horas más.

La discusión sobre el metabolismo de los lípidos se completa con la mención de los cuerpos cetónicos, metabolitos producidos durante la oxidación hepática de los ácidos grasos, liberados luego a la sangre; su producción está favorecida en estados en los que la relación insulina/glucagón es relativamente baja; son captados y oxidados por varios tejidos, incluyendo el músculo, el cerebro y el tejido adiposo.

Tras el ayuno de una noche, su concentración en sangre es baja, normalmente menor de 0,2 mmol/l para la suma de 3-hidroxiacetato y acetoacetato; sin embargo, su velocidad de recambio suele ser elevada, típicamente de 0,25-0,30 mmol/min por persona.

En términos energéticos, la oxidación de estos cuerpos cetónicos puede proporcionar alrededor de 750-800 kJ/día (si esta velocidad de recambio en todo el cuerpo continúa durante las 24 horas), es decir, aproximadamente el 8% del total del consumo energético basal, no siendo en este aspecto marcadamente importantes para ningún tejido; esta proporción aumenta marcadamente durante ayunos más prolongados, llegando a ser nutrientes significativos para el músculo, riñón, intestino y cerebro. (NEWSHOLME et al., 1987).

Los efectos de una ingesta sobre el metabolismo de los ácidos grasos no esterificados pueden ser muy diferentes que sobre el de los triacilgliceroles, sobre todo si se trata de un desayuno rico en carbohidratos o en lípidos, como podría ser si se ingiere bacon con huevos fritos.

En el primer caso, como consecuencia del incremento de la concentración de glucosa que estimula a su vez la secreción de insulina, se inhibe la actividad de la lipasa sensible a hormonas, incluso desde niveles relativamente bajos de hormona pancreática.

Parece ser, sin embargo, que esta inhibición no es total sea cual fuere la concentración de insulina, de manera que en el tejido adiposo siempre se produce algo de hidrólisis de los TAG almacenados; pero también la actividad glucolítica favorece la producción de glicerol 3-fosfato, y por lo tanto, la reesterificación de ácidos grasos en el interior del tejido.

Así, la liberación de los NEFA por el tejido adiposo, se inhibe casi completamente tras una ingesta, y la concentración plasmática de estos compuestos disminuye marcadamente, desde los valores del estado post-absortivo citados a menos de 0,1 mmol/l; esta variación es más amplia que la de la glucosa, y la regulación menos precisa, aunque las concentraciones particularmente elevadas de estos compuestos tienen efectos nocivos para el organismo.

La disminución de la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados afecta al metabolismo de tejidos que utilizan ácidos grasos como combustible tras el ayuno de una noche; un buen ejemplo de ello es el músculo esquelético, capaz de captarlos a una velocidad que depende de su concentración plasmática y del flujo sanguíneo.

Pero, tras una ingesta, en plasma empieza a haber glucosa asequible, y su utilización por los tejidos es estimulada por el incremento de la concentración de insulina; en cambio el músculo no cuenta con un sistema inhibitor de la utilización de los NEFA; la coordinación metabólica en el organismo entero hace que se corte el aporte de estos compuestos.

Con la reducción de la concentración plasmática de los NEFA se produce un cambio de dirección en el metabolismo del hígado, también favorecido por el incremento de la relación insulina/glucagón, que provoca una reducción de la velocidad de formación y liberación de cuerpos cetónicos, que en situación de alimentación son, como combustibles, prácticamente insignificantes.

Cuando la fase absortiva declina, pasadas unas cuatro horas, la concentración de insulina también va disminuyendo, y vuelven a movilizarse los lípidos, aumentando nuevamente la concentración de NEFA en el plasma.

En el segundo caso, es decir, si el alimento contiene cantidades significativas de grasa, producirá respuestas adicionales, aunque el procesamiento de la grasa de la dieta no afecta a las respuestas coordinadas de la glucosa y los NEFA a que nos referíamos.

Considerando una ingesta de aproximadamente 50 g de glúcidos y 30 g de lípidos, por ejemplo un bocadillo de queso, las concentraciones plasmáticas de glucosa y de insulina aumentarán, la liberación de NEFA por el tejido adiposo se suprimirá y disminuirá su concentración en plasma.

La mayoría de los lípidos de la dieta están en forma de TAG, que son absorbidos y procesados en las células del intestino delgado produciendo quilomicrones, los cuales, a su vez, son liberados a la circulación sanguínea a través del sistema linfático.

Este proceso es mucho más lento que el de absorción de la glucosa o de los aminoácidos, de forma que el pico de la concentración de TAG en plasma no se produce hasta pasadas unas tres a cinco horas después de la ingesta.

La ruta de absorción de los lípidos de la dieta, a diferencia de la mayor parte de los nutrientes, no pasa por el hígado antes de entrar a la circulación, y casi todos son captados desde los quilomicrones por los tejidos extrahepáticos, especialmente el tejido adiposo, y en menor proporción, el músculo esquelético y el corazón.

La enzima responsable de la hidrólisis de los TAG de quilomicrones es la lipoproteína lipasa (LPL) contenida en los capilares del tejido adiposo, cuya actividad es estimulada por la insulina, de manera que aumentará tras una ingesta.

En esta estimulación hormonal participa tanto un incremento de la velocidad de transcripción del gen de la enzima como un incremento de la velocidad de exportación de la forma activa de la enzima desde los adipocitos hasta las células endoteliales; esta actividad alcanza el máximo unas cuatro horas después de la estimulación por insulina, lo cual coincide con la entrada de los TAG de quilomicrones al plasma.

Es esta, otra faceta del extraordinario sistema de regulación coordinada que ejerce la insulina sobre la distribución de los diferentes combustibles energéticos entre los tejidos, tras una ingesta.

En esta circunstancia, la lipoproteína lipasa del tejido adiposo hidroliza los TAG de quilomicrones liberando los NEFA que en su mayoría entran en los adipocitos donde son esterificados y almacenados; este proceso es favorecido por la inhibición de la lipasa sensible a hormonas y la esterificación está activada por el incremento de la concentración de insulina y de glucosa, y por tanto, del flujo glucolítico y de la producción de glicerol 3-fosfato.

Respecto al metabolismo de los aminoácidos, con una vía de síntesis y una de degradación propia para cada uno de ellos, y recordando que los denominados esenciales no son sintetizados en el organismo humano, resulta muy difícil hacer generalizaciones, pero al igual que la glucosa y los ácidos grasos, pueden ser oxidados; de hecho, muy pocos se eliminan intactos del organismo y, la mayor parte de los que ingerimos acaban integrándose al metabolismo energético.

En el ámbito de todo el organismo, la oxidación diaria de aminoácidos es aproximadamente igual a la ingesta de proteína, unos 70-100g en una dieta occidental típica; en condiciones normales la oxidación de aminoácidos representa alrededor del 10-20 % del metabolismo oxidativo total del organismo; sin embargo, en los mamíferos, no son almacenados al igual que los glúcidos y los lípidos, para ser utilizados para la producción de energía; todas las proteínas tienen alguna función biológica y por ello está muy preservada y la cantidad total fluctúa muy poco.

A pesar de esto, la capacidad de los aminoácidos de transformarse en glucosa, confiere a la proteína corporal un papel especial durante el ayuno, cuando el organismo, a pesar del aporte externo de carbohidratos, ha de mantener la asequibilidad de glucosa circulante, aspecto que trataremos más adelante.

Todos los tejidos orgánicos tienen proteínas; particularmente el músculo esquelético representa aproximadamente el 40% del peso corporal total; el hígado es importante por varias razones: es el primer órgano a través del cual pasan los aminoácidos tras ser absorbidos en el intestino, allí también realizan algunas interrelaciones metabólicas con los carbohidratos, y es donde se produce la síntesis de urea; las velocidades de recambio proteico son importantes en el hígado y en el intestino, y el músculo contribuye a él debido a su mayor proporción; las concentraciones suelen ser mayores en los tejidos que en la sangre, de modo que no son buenos indicadores de la cantidad de aminoácidos libres del organismo, las concentraciones en este medio.

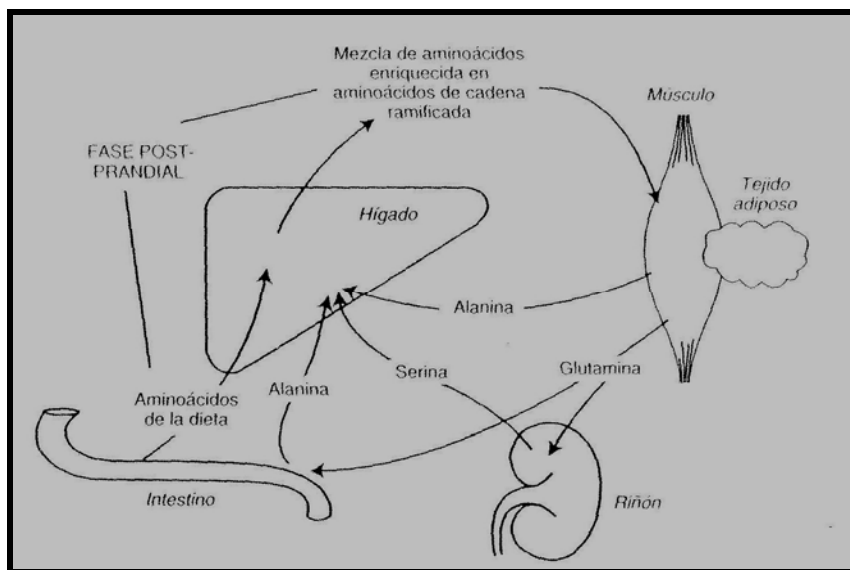


Figura 6.6: Principales procesos del flujo de aminoácidos entre tejidos. (FRAYN, 1998).

Pueden hacerse algunas generalizaciones sobre la regulación de la síntesis y la degradación de las proteínas; básicamente dos hormonas tienen una función anabólica general, estimulando la síntesis proteica en el organismo, la insulina y la GH, que actúan a través de factores semejantes y son importantes durante el desarrollo; la hormona testosterona, esteroide testicular, también estimula la síntesis proteica, particularmente del músculo, lo cual se observó por primera vez debido a la diferente potencia muscular entre ambos sexos; en cuanto a la insulina, es posible que actúe más inhibiendo la degradación de proteínas que estimulando su síntesis, pero como el recambio es constante el resultado neto es el mismo.

Según se ha visto, dos hormonas tienen efectos catabólicos especiales, el cortisol y la hormona tiroidea triyodotironina (T_3), a las que ya nos hemos referido, ambas relacionadas con la degradación proteica; los puntos de conexión entre el metabolismo de carbohidratos, grasas y aminoácidos son muchos, y al ser el desayuno una ingesta sustancial, el paso del sueño a la vigilia y la incorporación de alimentos, determinan en estas conexiones algunos matices, y variaciones en el panorama metabólico.

Siguiendo el trazado del ritmo circaseptano, los días hábiles y los de fin de semana del adolescente escolarizado, evidencian estas variaciones, determinando dos diarios metabólicos diferentes.

En un “día perezoso”, con un desayuno abundante y sin mucho ejercicio, son absorbidos y entran a la circulación, de manera secuencial, estos nutrientes; la glucosa y los aminoácidos entran a la vena porta y, después, a la circulación general a través del hígado, a los 15-30 minutos de la ingesta, y si esta era relativamente copiosa, la concentración de glucosa en plasma permanecerá algo elevada durante tres o cuatro horas más; el páncreas responde y la concentración de insulina aumenta paralelamente; el incremento de la relación insulina/glucagón determina un cambio de dirección en el metabolismo hepático del glucógeno, de degradación a síntesis.

Este incremento causa también una reducción de liberación de los NEFA por parte del tejido adiposo, y ya que la captación de los mismos por los tejidos depende de su concentración plasmática, disminuye también, alcanzando su valor mínimo, una o dos horas después de la ingesta; el músculo esquelético deja de oxidar ácidos grasos y capta glucosa, se incrementa la velocidad de glucólisis y la salida de lactato y piruvato, y aumenta la oxidación de glucosa.

Otros tejidos que también captan glucosa producen la liberación de lactato a la circulación sanguínea, que canalizado a través de gluconeogénesis, genera glucosa 6-fosfato que se dirige a la síntesis de glucógeno; el hígado también extrae muchos de los aminoácidos que le llegan por la vena porta, y el músculo hace otro tanto; el primero deja pasar a la circulación general los de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina, sin degradarlos, que son aprovechados por la masa muscular como combustible oxidativo; sin embargo, la síntesis neta de proteínas también se estimula en esta situación.

En este panorama metabólico, el organismo se encuentra en modo de almacenamiento y conservación, y al final del período, se produce un refuerzo, con la llegada de los TAG de quilomicrones, que finalmente entrarán en los adipocitos; pero es un día de fiesta, y seguramente este estado post-absortivo dará paso a la siguiente ingesta; probablemente sea hora de comer o al menos, de un bocadillo y un zumo o un café.

Una situación contrastante se produce en un día activo, cuando las ingestas están más alejadas unas de otras y separadas por períodos de actividad que requieren la utilización de combustibles metabólicos; en este caso, los recursos energéticos globales se regulan para hacer frente a las necesidades corporales inmediatas y almacenar los excesos de la ingesta.

Basándonos en un desayuno a base de glúcidos y proteínas, no rico en lípidos, seguramente, la disposición de glucosa y de aminoácidos será muy semejante a la descrita anteriormente; a pesar de que puede producirse un pico más pronunciado en la concentración de glucosa, y por tanto de insulina, dependiendo del tipo y la cantidad de carbohidrato ingerido; en este contexto, la liberación de los NEFA por el tejido adiposo se inhibirá, lo cual conducirá a preservar las reservas de triacilglicerol.

Pero más o menos inmediatamente, el adolescente empieza su actividad, la cual tendrá efectos sobre el flujo de sustratos, y comienzan a producirse los mecanismos que participan en el aporte de los mismos y que, básicamente, son similares a los de la situación anterior, pero vienen acompañados por otros cambios fisiológicos; el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático incrementa la frecuencia cardíaca y la fuerza de bombeo del corazón, la sangre fluye a través de los músculos, aportando más cantidad de sustratos; la glucosa es necesaria, como detallaremos más adelante, en las actividades intelectuales; además, el aumento de adrenalina plasmática hace que, progresivamente, el tejido adiposo movilice las grasas.

El tono hormonal general cambia de una situación de elevada relación insulina/glucagón que supone una intensa tendencia a almacenar sustratos, a otra en la que las reservas se van perdiendo a través de la oxidación, distribuidas en diferentes vías metabólicas y entre los diversos tejidos.

7- Consumo de glucosa por el cerebro al comienzo de la vigilia; hipoglucemia tras el ayuno nocturno y persistencia del mismo; gluconeogénesis.

Es evidente que en este contexto metabólico, tratándose del organismo de adolescentes escolarizados, con una actividad física e intelectual medianamente intensa, es importante entender la fisiología del cerebro, que es una estructura muy heterogénea en la cual, las diferentes regiones, pueden tener diversos patrones de metabolismo.

El cerebro está compuesto por una gran cantidad de tipos de células, organizadas de una manera muy estructurada, recibe una importante afluencia de sangre y, por tanto, de nutrientes; no son las neuronas las células más abundantes de este órgano, las células gliales para apoyo mecánico, aislamiento eléctrico, protección contra las infecciones y reparación de lesiones, las superan varias veces en número; pero las células más abundantes son los astrocitos, con forma de estrella y muchas proyecciones radiales, probables intermediarios entre los capilares y las neuronas, en la regulación del aporte de nutrientes y del ambiente iónico extracelular.

El órgano más voluminoso del encéfalo, que en el adulto representa un 2% del peso corporal, oxida unos 120 g de glucosa por día, un 20% del gasto energético de todo el cuerpo durante un día normal. (FRAYN, 1998); estos valores se han determinado a partir de estudios realizados sobre sangre venosa, comparándolos con muestras de sangre arterial, sin detectarse, por otra parte, ningún incremento en esta tasa global del metabolismo durante actividades mentales como podría ser la aritmética, probablemente debido a que el incremento real de la tasa metabólica en una pequeña área, supone una cantidad total muy pequeña respecto a la tasa metabólica global de todo el cerebro.

Sin embargo, con técnicas especializadas que permiten estudiar actividades metabólicas basadas en la utilización de glucosa, es posible demostrar que se producen incrementos locales de actividad metabólica cuando un sujeto realiza ciertas tareas; pero, básicamente, las neuronas tienen un metabolismo basal muy elevado.

Muchas sustancias, algunos metabolitos o drogas, que tienen libre acceso desde la sangre a otros tejidos, no pueden llegar al cerebro, lo cual ha originado el concepto de “barrera hematoencefálica” que algunas sustancias no pueden atravesar; impide también el acceso de moléculas liposolubles, hidrofóbicas, como los NEFA plasmáticos; este órgano, como un todo, parece que no utiliza ácidos grasos como sustrato energético.

En circunstancias normales utiliza casi exclusivamente glucosa, a pesar de que durante un ayuno prolongado, puede utilizar cuerpos cetónicos; la mayor parte de la glucosa es oxidada completamente, sólo una pequeña proporción es liberada a la circulación en forma de lactato, de manera que el cerebro tiene una elevada tasa de consumo de oxígeno y de producción de dióxido de carbono.

En general, la insulina no afecta a la velocidad de utilización de glucosa por el cerebro, a pesar de que existen determinadas áreas sensibles a la hormona que tienen receptores de insulina. La glucosa es transportada al interior de las células nerviosas a través del transportador de glucosa GLUT₃, cuyas características son especialmente

adecuadas para este papel; tiene una K_m baja para el transporte de glucosa al interior de las células, es decir que para concentraciones plasmáticas normales, está saturado por sustrato, y variaciones bastante importantes de la concentración de glucosa provocan cambios muy pequeños en la velocidad a la que la misma entra en el cerebro.

Esto es importante especialmente después de las ingestas, cuando la concentración de glucosa en plasma aumenta, pero no así la velocidad a la que el cerebro la capta, ya que ello produciría efectos extraños; también está protegido contra las disminuciones de la concentración plasmática de glucosa, la cual, mientras no descienda por debajo de 2 mmol/l, la velocidad de captación por el cerebro no disminuirá lo suficiente para que se altere la función mental.

En el cerebro también se expresa la proteína transportadora de glucosa GLUT₁, que mediaría en el transporte de glucosa en la barrera hematoencefálica; tiene una K_m considerablemente mayor a la citada anteriormente, por lo cual supondría un límite a la entrada de glucosa al líquido intersticial, a concentraciones bajas de la misma.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa y de insulina durante el estado post-absortivo, al levantarse, tras el ayuno de una noche, recordemos que se encuentran en sus valores más bajos respecto del ciclo normal de 24 horas; esto produce una pequeña disminución de la relación insulina/glucagón y la glucosa entra a la sangre a partir de la degradación del glucógeno hepático y de la gluconeogénesis hepática, siendo captada en una gran proporción por el cerebro y oxidada completamente.

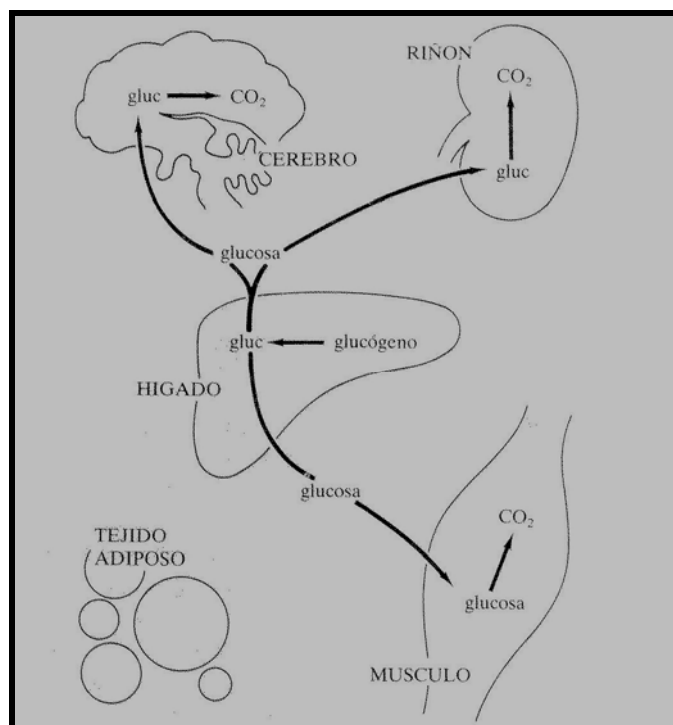


Figura 7.1: Modelo de utilización de nutrientes durante el período postabsortivo. (NEWSHOLME et al., 1987).

La homeostasis del organismo es particularmente importante en órganos nobles como los del sistema nervioso, que utilizan fundamentalmente glucosa como fuente

energética; se estima que el cerebro consume entre un 60-80% del total de la glucosa producida por el hígado en el adulto y entre un 80-100% de la misma en el recién nacido (GUSSINYÉ et al., 2000).

La concentración de glucosa en sangre es seguida por el hipotálamo, que elabora respuestas adecuadas para mantenerla cerca de un nivel constante, alrededor de 4-5 mmol/l; su acción incluye tanto respuestas autónomas como el inicio de la degradación de glucógeno, como también la regulación de la cantidad de alimento ingerido a través del control del apetito.

Es compleja la interrelación entre la ingesta de nutrientes, el hígado que actúa como un tampón entre el intestino y la sangre, y el sistema neurohormonal, desarrollada con el objetivo de mantener los valores plasmáticos de glucosa dentro de unos estrechos márgenes, lo que llamamos normoglucemia, y el aporte constante al sistema nervioso.

Al mismo tiempo, otros tejidos como corazón, músculo y riñón, utilizan sustratos provenientes del metabolismo de ácidos grasos y cuerpos cetónicos, preservándose de esta manera los valores de glucemia y el empleo de glucosa por el cerebro y los tejidos “anaeróbicos”; todo ello requiere una serie de mecanismos enzimáticos regulados por varias hormonas y por el sistema nervioso autónomo, y en los cuales el hígado y el músculo tienen un papel central.

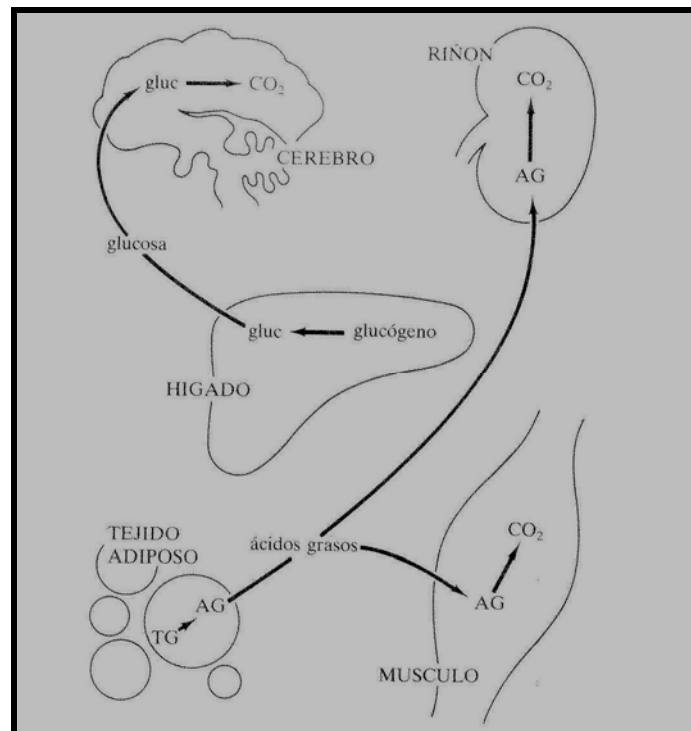


Figura 7.2: Modelo de utilización de nutrientes durante el ayuno temprano. (NEWSHOLME et al., 1987).

La glucogenogénesis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis son las principales vías metabólicas, las dos primeras en hígado y músculo, y la segunda exclusivamente hepática, aunque durante la fase temprana del ayuno se produce principalmente a

expensas de la proteína muscular, una situación que claramente no es buena para la supervivencia del organismo; para conseguir un gramo de glucosa hay que degradar alrededor de 1,75 g de proteína muscular, ya que no todos los aminoácidos pueden ser transformados en glucosa; dados los requerimientos cerebrales, la degradación proteica muscular podría ser alta.

Las velocidades de utilización de glucosa al final del período post-absortivo son del orden de 4 g/h en cerebro y 1,5 g/h en tejidos “anaeróbicos”. Los niveles de glucógeno hepático, obtenidos a través de biopsias de individuos voluntarios, revelan que la velocidad de la glucogenólisis hepática entre 4 y 24 horas de este período, es de, aproximadamente, 3 g/h; si el consumo de glucosa no fuese inhibido por la oxidación de ácidos grasos, las reservas hepáticas de glucógeno descenderían, necesitándose que la gluconeogénesis produzca glucosa adicional.

En este proceso, las hormonas implicadas en la regulación enzimática, son el glucagón y la adrenalina, el cortisol y la hormona de crecimiento(GH). En situación de ayuno, concomitantemente con la disminución de la secreción de insulina, se produce un incremento en la secreción de estas hormonas, llamadas de contrarregulación; existe una jerarquía en el orden de liberación de las mismas, ya que las dos primeras se liberan inmediatamente, y en una segunda fase lo hacen las otras dos.

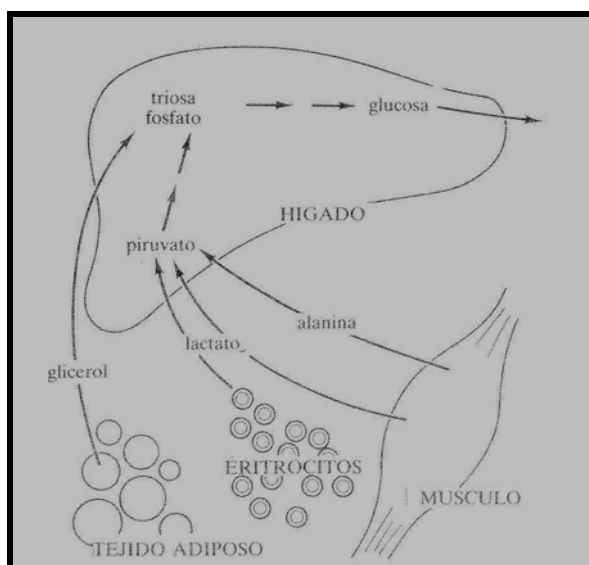


Figura 7.3: Tejidos implicados en la gluconeogénesis. (NEWSHOLME et al., 1987).

El glucagón y la adrenalina estimulan la glucogenólisis.

El glucagón y el cortisol estimulan la gluconeogénesis.

El cortisol estimula la movilización de aminoácidos desde el músculo para que puedan ser utilizados en la gluconeogénesis.

Todas ellas estimulan la lipólisis proporcionando glicerol para la gluconeogénesis y ácidos grasos para la cetogénesis.

La adrenalina, la GH y el cortisol inhiben la captación periférica de glucosa por el músculo.

La adrenalina inhibe la secreción de insulina y estimula la de GH y glucagón.

La gluconeogénesis se define como el proceso metabólico de formación de glucosa a partir de precursores no hidrocarbonados, como lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos; aunque es un proceso biosintético, por formarse un compuesto de seis carbonos, a partir de otro de tres carbonos, la vía forma parte del proceso general de degradación de aminoácidos. (NEWSHOLME et al., 1987).

Puede considerarse parcialmente como la vía inversa de la glucólisis, en el sentido de que muchas de las reacciones glucolíticas participan en la vía gluconeogénica; dichas reacciones están próximas al equilibrio, de modo que un aumento pequeño en las concentraciones de los productos o un descenso en las de sustratos, puede invertir la dirección del flujo.

La consideración de los precursores, la alanina, el lactato, el glicerol, nos conducen al comienzo fisiológico de la vía, aunque de hecho empieza con la producción de alanina y lactato en músculo, y glicerol en tejido adiposo; es una vía compleja y ramificada que afecta a más de un tejido.

Los tejidos virtualmente anaeróbicos en su metabolismo, como los eritrocitos, la médula renal y la retina, producen diariamente unos 40 g de lactato, siendo el total alrededor de 120 g; la contribución de otros tejidos es de más difícil estimación; la del músculo es particularmente variable, ya que el ejercicio vigoroso puede aumentarla.

La concentración sanguínea normal de lactato, alrededor de 1mM, representa un valor de equilibrio que refleja el balance entre sus velocidades de producción y utilización; aunque el hígado es el tejido principal en su utilización, también el corazón y el músculo estriado entre otros, pueden captar lactato de la sangre y oxidarlo para producir energía; la mayor parte del captado por el hígado, se convierte en glucosa o glucógeno mediante la gluconeogénesis.

Por otra parte, experimentos realizados en la primera mitad del siglo XX, demostraron que algunos aminoácidos administrados en ayunas, aumentan la concentración sanguínea de glucosa, y se los llamó glucogénicos; posteriormente, el conocimiento del metabolismo de los diversos aminoácidos, proporcionaron una explicación a dichas observaciones, y es que la mayoría de ellos pueden ser catabolizados a piruvato y convertidos en glucosa.

La alanina es, cuantitativamente, el más importante como precursor de la gluconeogénesis, es liberada por músculo e intestino delgado y convertida a piruvato y glucosa en el hígado; ésta se libera a la circulación, donde puede volver a ser captada por el músculo nuevamente, y a través de la glucólisis, volver a formar piruvato, constituyendo lo que se ha descrito como ciclo de la glucosa-alanina, similar al de la glucosa-lactato o ciclo de Cori.

El ciclo de la glucosa-alanina, propuesto por primera vez por Philip Felig y sus colegas en 1970, constituye un claro punto de unión entre el metabolismo de la glucosa y de los aminoácidos, importante para el organismo, al reciclar piruvato obtenido a

partir de glucosa y transaminado, que vuelve al hígado, principal lugar de gluconeogénesis.

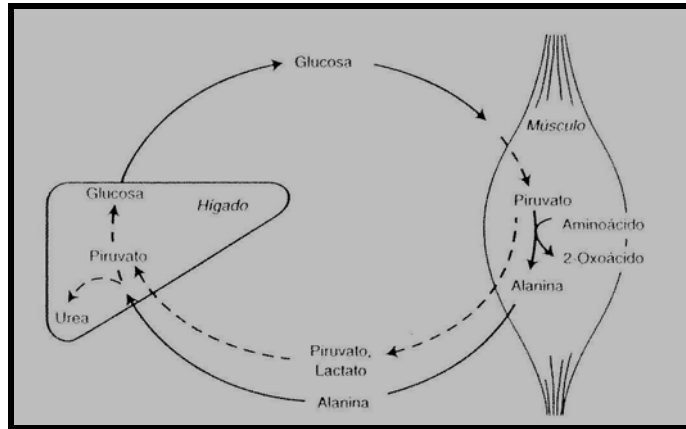


Figura 7.4: El ciclo de la glucosa-alanina actúa en paralelo con el ciclo de Cori (ciclo de glucosa-lactato). (FRAYN, 1998).

El riñón, de modo similar al hígado, puede convertir diversos aminoácidos en glucosa, siendo glutamina y glicina los más importantes cuantitativamente, pero sólo adquiere relevancia durante el ayuno; es que la gluconeogénesis es importante cuando el contenido de glúcidos en la dieta es bajo, o cuando las necesidades de carbohidratos por parte de los tejidos que dependen exclusivamente de glucosa son altas.

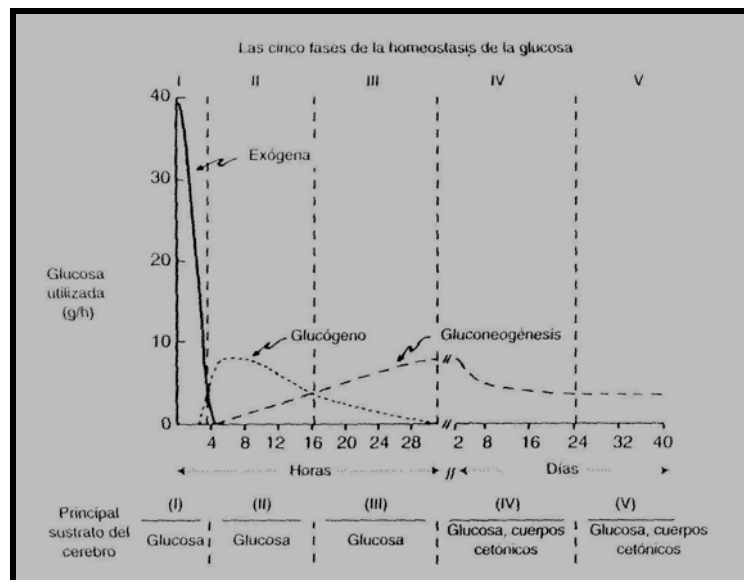


Figura 7.5: Las fases del ayuno, desde el punto de vista del metabolismo de la glucosa. (FRAYN, 1998).

La hipoglucemia aparece si la velocidad de gluconeogénesis es inadecuada en esas circunstancias; durante el ayuno, la ingesta de carbohidratos es nula, por lo que

estos tejidos dependen totalmente de la gluconeogénesis una vez que las reservas endógenas de glúcidos se hayan utilizado.

Los animales no producimos ninguna proteína específicamente para almacenar aminoácidos, todas tienen alguna otra función, componentes estructurales, enzimas, etc.; así pues, la proteína corporal es asequible como almacén de energía únicamente a expensas de la pérdida de alguna proteína funcional.

Por otra parte, parece ser que el cuerpo solamente tolera la pérdida de la mitad de la proteína muscular; más allá de esta cantidad, los músculos respiratorios comienzan a ser demasiado débiles, y empiezan a aparecer problemas de infecciones de tórax y neumonías, probablemente debido también a una alteración del sistema inmune causada por la malnutrición.

La hipoglucemia se define habitualmente como una concentración de azúcar en sangre inferior a 2,2 mM ($40\text{mg}/100\text{cm}^3$) en el adulto, que representa una concentración plasmática algo mayor; dicha concentración, en los primeros días de vida, incluso algunas semanas, suele ser inferior.

Dado que es el resultado de un balance entre su utilización y aporte, puede aparecer hipoglucemia a pesar de la existencia de mecanismos metabólicos cuya misión es impedir cambios drásticos en la concentración de la glucosa en sangre.

Aunque hay diversas alteraciones que provocan hipoglucemia, una manera de clasificarlas es según se produzcan por utilización aumentada de la glucosa o por producción disminuida de la misma.

Cuando las reservas de glucógeno hepático se han agotado, la producción de glucosa depende exclusivamente de la gluconeogénesis, de manera que una anomalía en el proceso o en su regulación, puede causar hipoglucemia.

La concentración sanguínea de glucosa es una de las constantes más estables del organismo y aunque están bien documentadas oscilaciones dependientes de los ritmos circadianos de secreción hormonal y del estado de sueño-vigilia, éstas tienden a mantenerse dentro de estrechos límites; los valores plasmáticos que en ayunas oscilan entre 80 y 100 mg/dl, pueden alcanzar en la fase postprandial los 130 mg/dl.

La hipoglucemia secundaria a carencia de sustratos energéticos, en el niño mayor y en el adolescente, que es la que nos ocupa en este trabajo, se manifiesta básicamente a través de lo que llamamos malnutrición, caracterizada, a diferencia del ayuno absoluto, por ayunos parciales y regulares.

En general, a estas edades raramente se produce un estrés severo durante un día normal, pero también causaría una disminución rápida de la glucemia; dada la fragilidad que caracteriza la etapa de la adolescencia, las responsabilidades a asumir al inicio de la jornada y la consecuente ansiedad, pueden motivar estados de inestabilidad de la concentración de glucosa en sangre.

Pero, en general las hipoglucemias, a pesar de que la etiología sea diversa, se manifiestan clínicamente por síntomas derivados de la falta de energía en diferentes órganos (síntomas glucopénicos), y por síntomas derivados de la secreción de hormonas de contrarregulación (síntomas adrenérgicos). La carencia de energía en el sistema

nervioso es responsable de la sintomatología neuroglucopénica, y en el sistema muscular de los síntomas mioglucopénicos.

Es importante corregir la hipoglucemia en niños y adolescentes, de lo contrario puede dañarse el cerebro con el consiguiente retraso mental, alteraciones de la memoria e incluso de la personalidad; los niños hipoglucémicos muestran típicamente palidez, trastornos del movimiento, apatía y falta de atención; pueden presentar también taquicardia y sudoración y en casos severos estupor, convulsiones y coma.

La gran demanda de glucosa y oxígeno por parte del cerebro que hemos subrayado, es debida a la alta actividad metabólica de este órgano que corresponde a casi un 25% de la tasa metabólica basal; su constante actividad eléctrica, necesaria para la comunicación entre el gran número de neuronas, aproximadamente 10^{13} , y la producción y liberación de sustancias químicas en las uniones sinápticas, son responsables del mantenimiento de las funciones básicas de la vida y también de las superiores, como la inteligencia y la memoria.

El metabolismo de dichas sustancias químicas o neurotransmisores, consiste en un proceso que comprende la síntesis, depósito, liberación, acción y terminación de la acción, y que requiere energía, además de la necesaria para su regulación; muchos se sintetizan desde aminoácidos; y en realidad, varios aminoácidos son neurotransmisores por derecho propio.

En el contexto de la sinapsis el neurotransmisor difunde a través de la hendidura entre neuronas, de sólo 20 nm de espesor, causando efectos en la membrana postsináptica; si produce la despolarización de dicha membrana aumentando su permeabilidad al paso de los iones de sodio e iniciando un impulso en la segunda célula, se dice que es excitador; si por el contrario, disminuye la facilidad con que la membrana postsináptica se puede despolarizar, se conoce como neurotransmisor inhibidor.

La mayoría de ellos se encuentran en el sistema nervioso central (SNC), pero fuera de él los neurotransmisores excitadores más extendidos son las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, que pueden ser liberadas desde la médula adrenal a la sangre como hormonas, y se hallan además en el SNC y en los nervios periféricos.

Probablemente el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos, es el 4-aminobutirato conocido antes como γ -aminobutirato (GABA), ampliamente distribuido en el cerebro, con una alta concentración en el hipotálamo; es de particular interés clínico que la mayoría de los fármacos tranquilizantes como barbitúricos y benzodiazepinas, también el alcohol, pueden actuar aumentando su efectividad.

La histamina, amina del aminoácido histidina, presente en los mastocitos o células cebadas de la mayoría de los tejidos, especialmente del conectivo, libera la amina durante la respuesta inflamatoria; se la halla además en la hipófisis y otras áreas del cerebro como neurotransmisor; uno de los efectos sobre el músculo liso de los bronquiolos, que poseen receptores H_1 , es la broncoconstricción que ocurre durante el asma alérgico y fiebre del heno, siendo los bloqueantes específicos de estos receptores, utilizados en el tratamiento de estas patologías.

A partir del año 1970 ha quedado establecido que varios péptidos juegan un papel informacional en el SNC; algunos de ellos son las sustancias de naturaleza hormonal citadas en temas anteriores, como la insulina y el glucagón, la hormona de crecimiento y la somatostatina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo; y otros se localizan también en el intestino donde funcionan como hormonas locales o generales.

Esta localización dual no indica necesariamente un enlace funcional entre el cerebro y el intestino (ya que probablemente estos péptidos no atraviesan la barrera hematoencefálica), sino más bien una economía en el uso de moléculas informacionales específicas.

En el contexto de la clasificación funcional del sistema nervioso, el *sistema nervioso entérico* regula la función gastrointestinal, está estrechamente conectado tanto con el sistema nervioso simpático como con el parasimpático, pero también actúa sobre ciertas funciones de forma autónoma; algunos “circuitos” locales permiten que unas zonas del tracto intestinal regulen funciones de otras zonas sin que participe el SNC.

En vista del probable papel de los péptidos en varias actividades neurales, incluyendo la capacidad de aprender, la memoria, control de la alimentación, regulación de la temperatura, sensación de dolor y, posiblemente, en la etiología de ciertas alteraciones neurológicas como la epilepsia y la esquizofrenia, es considerable el interés sobre su localización y acción, sobre la naturaleza de las proteínas implicadas en su síntesis y las peptidasas que intervienen en su inactivación; interés que adquiere una especial importancia en la etapa de la adolescencia.

La baja permeabilidad de estos péptidos y sus análogos, a través de la barrera hematoencefálica, impide su uso clínico en trastornos neurológicos, de modo que hay un considerable interés farmacéutico en el control de las proteinasas o peptidasas específicas.

Dado que la actividad nerviosa requiere la liberación inmediata del neurotransmisor, éstos se almacenan en su mayor parte, en vesículas unidas a la membrana de la terminación nerviosa presináptica, o se conservan en su forma precursora.

El hecho de que los productos de degradación de los neurotransmisores aparezcan en el líquido cefalorraquídeo y que su concentración aumente con la actividad eléctrica, sugiere que una determinada proporción tiene que metabolizarse; con respecto a las sinapsis neuronales, las químicas son más relevantes para la regulación metabólica, que las eléctricas.

El proceso requiere energía y, de acuerdo con la mayoría de las situaciones, el combustible será la glucosa; es notable que el transportador de la misma dentro de las terminaciones nerviosas del cerebro tenga una afinidad extraordinariamente alta para la glucosa, lo que indica que su movilización dentro de la terminación nerviosa será un proceso generador de flujo, y la velocidad de glucólisis en estas células será independiente de pequeños cambios en la concentración de la glucemia.

8- Secuenciación diaria de la actividad física e intelectual del adolescente; alternancia de la realimentación y el trabajo escolar; gasto energético total, longitudinal (24 horas) y transversal (requerimientos orgánicos).

El crecimiento es un fenómeno biológico complejo a través del cual los seres vivos, al mismo tiempo que incrementan su masa, maduran morfológicamente y adquieren progresivamente su plena capacidad funcional.

Se trata de un proceso determinado genéticamente y modulado por un conjunto de factores extragenéticos, en el que el ritmo madurativo y el tamaño y forma finales del organismo son el resultado de una interacción compleja y continuada entre genes y ambiente, que se inicia en la vida intrauterina.

La forma en que interactúan y se relacionan estos factores define el patrón de crecimiento, que ha sufrido cambios adaptativos importantes a lo largo de la evolución filogenética y, dentro de una misma especie, durante el desarrollo ontogénico.

La curva que representa el crecimiento en la especie humana tiene una forma caracterizada por dos períodos de crecimiento rápido, con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por un período de crecimiento estable.

El primero de estos ciclos de crecimiento acelerado corresponde al período fetal y los primeros meses de vida extrauterina, y el segundo, al estirón de la pubertad. Entre ambos, a la edad de 7 años, se observa un incremento ligero de la velocidad, que afecta preferentemente a los miembros y coincide con la adrenarquia. (HERNÁNDEZ, 2000).

Este perfil es característico de los primates y difiere del de los restantes mamíferos. Está presente ya en las especies de menor tamaño, pero se asemeja más a la curva humana en los antropoides más evolucionados como el chimpancé, en el que el intervalo entre el nacimiento y la pubertad es de 7 a 8 años y el estirón puberal muestra ya el característico dimorfismo sexual, con un brote de crecimiento más precoz y menos intenso en las hembras y más tardío y amplio en los machos.

Esta curva corresponde a un patrón de desarrollo y maduración sexual caracterizado por una fase inicial de secreción no controlada de gonadotropinas, seguida de un período de inhibición de la secreción y, finalmente, de la etapa de secreción pulsátil característica de la pubertad.

Wilson ha sugerido que estas diferencias en el patrón de crecimiento y de maduración sexual entre los primates y otros mamíferos como los roedores representan una respuesta evolutiva a los cambios ambientales y sobre todo a la mayor o menor estabilidad del hábitat.

En condiciones de inestabilidad con cambios bruscos y episodios de gran mortalidad, los animales pequeños que maduran rápidamente y son muy prolíficos tienen ventajas selectivas evidentes.

Por el contrario, en un ambiente o nicho ecológico estable, pero con recursos limitados, las especies favorecidas serán aquellas de mayor tamaño, con escasa fertilidad y una inteligencia más desarrollada.

La existencia de un período largo de aprendizaje sin competir sexualmente con los individuos adultos facilita la socialización, el mejor aprovechamiento de los recursos y la supervivencia en estas circunstancias, lo que explicaría la rápida expansión y el aumento de la talla del *Homo erectus* frente a sus inmediatos predecesores.

El crecimiento como proceso continuo que se inicia con la reacción de fecundación en el óvulo y termina al final de la adolescencia, con un ritmo o velocidad variable, no afecta por igual dentro de cada período a cada órgano, lo que origina los distintos tipos o patrones de crecimiento.

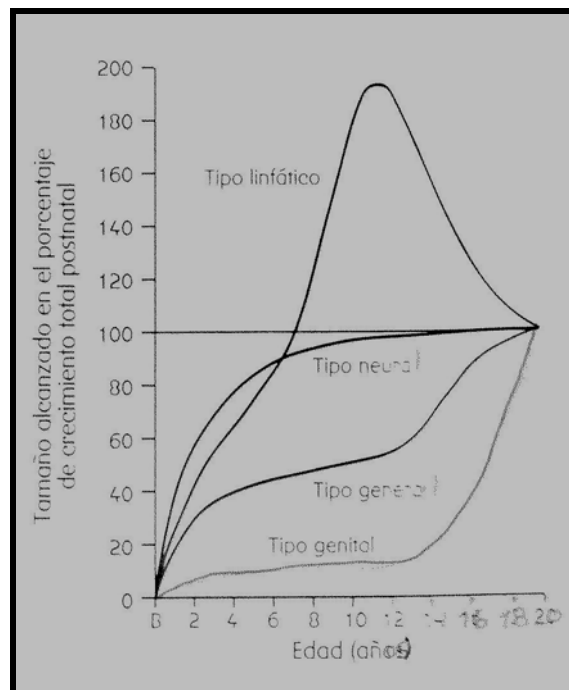


Figura 8.1: Curvas de crecimiento seguidas por los principales órganos (tipo linfático, neural, general y genital). (HERNÁNDEZ, 2000).

Por otra parte, las modificaciones bioquímicas responsables de los cambios madurativos no marchan paralelas a los incrementos de masa, hasta el punto de que se puede hablar de períodos en los que predomina el aumento volumétrico y otros preferentemente de maduración.

La pubertad se caracteriza por importantes cambios somáticos y emocionales, que coinciden con el proceso de maduración sexual; es un período en el que coexisten un ritmo de crecimiento elevado y fenómenos madurativos importantes que van a culminar con la consecución de la talla adulta, la expresión completa del dimorfismo sexual y el logro de la capacidad reproductiva.

El rasgo más característico del desarrollo somático es el denominado estirón puberal, intensa aceleración del crecimiento en longitud acompañada de un proceso de

remodelación morfológica y de la maduración de las gónadas y genitales; alcanza su máximo, por término medio, a los 12 años en las niñas y a los 14 años en los niños.

La pubertad supone un momento de ganancia significativa de peso, adquiriéndose, aproximadamente, un 50% del peso corporal del adulto durante la adolescencia; junto a las modificaciones en el tamaño y las relaciones segmentarias se producen en este período cambios importantes en la composición del organismo, que afectan sobre todo a las proporciones de masa muscular, grasa y hueso.

Comparando en su conjunto el crecimiento de la masa corporal libre de grasa y de la grasa, se observa una diferencia muy ostensible entre ambos sexos; en los varones el incremento de los tejidos no grasos es mucho más intenso; las niñas acumulan mayor cantidad de grasa, lo que constituye una manifestación más del dimorfismo sexual.

La importancia relativa de la dotación genética y los factores ambientales varía para los distintos rasgos o parámetros antropométricos: talla, peso, proporciones segmentarias, maduración sexual, etc; en condiciones ambientales favorables, la curva de crecimiento refleja la potencialidad genética; cuando se produce una situación adversa, por ejemplo malnutrición, ésta repercute desfavorablemente sobre el crecimiento, pero la intensidad de la respuesta varía de unos individuos a otros.

Esta variabilidad depende del momento en que ocurra, de su duración, de las condiciones ambientales y de un fenómeno poco conocido, la ecosensibilidad o capacidad de respuesta individual a los estímulos externos, que está ligado, al menos en parte, al sexo, al grado de heterocigosis y, en definitiva, a la mayor o menor estabilidad del genoma.

De los factores intrínsecos, los genéticos son determinantes y de importancia decisiva, constituyendo la base o sustrato fundamental sobre el que va a actuar el resto de factores; además de un amplio apoyo experimental, ya que han sido estudiados indicadores como la edad de la menarquia, la maduración ósea, la erupción dentaria y otros índices madurativos, en la especie humana prueban este hecho las semejanzas y diferencias entre poblaciones y etnias, y las concordancias en gemelos monocigóticos.

Un fenómeno estrechamente ligado a la determinación genética es la capacidad del organismo en crecimiento para encontrar su canal de desarrollo cuando una acción externa desfavorable, desnutrición o enfermedad, le afecta, recuperando su propia trayectoria si se le proporciona la energía necesaria y las condiciones ambientales adecuadas; cuanto más precoz y más prolongada es la desnutrición o la enfermedad, más difícil será la recuperación completa.

Los factores reguladores convierten los códigos genéticos en el fenotipo del individuo, interviniendo en los procesos bioquímicos responsables de la diferenciación, división y crecimiento celular, mediante mecanismos de inducción o represión de la síntesis de enzimas, hormonas o proteínas estructurales, a las cuales nos hemos referido en apartados anteriores.

Existen además los factores locales de crecimiento que son producidos por diversos tejidos y de acción local, es decir sobre las propias células que los producen o en células próximas; interactúan con receptores de membrana provocando modificaciones que conllevan cambios en la velocidad de transporte de determinados

iones (K^+) y precursores metabólicos (glucosa, aminoácidos y nucleótidos), a los que siguen cambios bioquímicos en el interior de la célula.

Dichos factores pueden ser “iniciadores” si inducen a la célula a pasar de una situación de reposo a otra en la cual está en disposición de responder al segundo tipo de factores o “de progresión” que la hacen avanzar hacia la fase de síntesis de DNA.

Al primer grupo pertenecen el factor de crecimiento de las plaquetas y el de los fibroblastos; entre los segundos, el factor de crecimiento epidérmico y las somatomedinas; los órganos diana de estos factores son las estructuras encargadas de llevar a cabo el crecimiento: el esqueleto, las estructuras vasculares y nerviosas, el sistema hematopoyético y el cartílago de conjunción, responsable del crecimiento longitudinal y consecuente aumento de la talla.

Situado en el interior de los huesos largos, entre la diáfisis y las epífisis, lo lleva a cabo mediante un proceso de osificación endocondral en cuatro etapas complementarias, que progresan armónicamente desde la proliferación y diferenciación celular, la síntesis de la matriz extracelular, hasta la lisis de las células y la mineralización e invasión vascular.

Entre los factores extrínsecos que hacen posible la realización de este proyecto de crecimiento determinado genéticamente, destaca por su importancia el aporte nutricional, que incide directamente a través de los sustratos energéticos y elementos plásticos necesarios para la síntesis y depósito de nuevos tejidos.

En los países desarrollados la malnutrición proteicoenergética grave prácticamente no existe, las deficiencias en el crecimiento y desarrollo son muy poco frecuentes y casi exclusivamente asociadas a procesos malabsortivos o enfermedades metabólicas; son situaciones en las cuales no se presenta un cuadro de malnutrición clínicamente detectable, pero se producen carencias en algunos nutrientes esenciales como el magnesio, cinc, azufre, fósforo o determinados aminoácidos, que se manifiestan exclusivamente por disminución de la velocidad de crecimiento.

Además de la nutrición, los factores psicosociales tienen una marcada influencia sobre el equilibrio afectivo, el desarrollo intelectual y el crecimiento somático; sin embargo, resulta muy difícil separar las consecuencias de la carencia afectiva de las alteraciones dependientes de la malnutrición, ya que la deprivación psicosocial suele asociarse a carencias nutritivas, infecciones crónicas y recidivantes, bajo nivel cultural y, en general, al conjunto de factores que inciden negativamente sobre la población infantil y adolescente de los países en desarrollo y, dentro de los países industrializados, en las áreas marginadas de los suburbios de las grandes ciudades.

La valía individual se mide frecuentemente por la apariencia física; la aceptación de un sujeto por parte de sus compañeros y la necesidad de no ser diferente de cualquiera de ellos son aspectos muy importantes en las mentes de las personas más jóvenes; por consiguiente, las variaciones de la normalidad o las alteraciones del crecimiento y desarrollo sexual son, con frecuencia, causa de labilidad emocional significativa. (BASDEMIR et al., 2000).

Las variaciones en el crecimiento y sus alteraciones conforman un reto especial tanto para la endocrinología pediátrica, como en el ámbito familiar y educacional, que

deben prestar atención a las necesidades físicas y psicológicas de niños y adolescentes, a través de un correcto conocimiento y comprensión sobre los cambios morfológicos y psicológicos durante la pubertad.

Estos aspectos integradores o anabólicos del metabolismo se complementan con los de desdoblamiento o catabólicos, que aportan energía al conjunto de las funciones orgánicas, en el contexto de una vida diaria activa, física e intelectualmente, no sólo por las obligaciones escolares del adolescente, sino también porque la “oferta” que le llega desde el entorno, ya sea deportiva, recreativa o tecnológica, lo mantiene en una actitud de constante comunicación con el ambiente.

Si consideramos un término medio de 8 horas de sueño diarias y 16 horas de vigilia, a lo largo de estas últimas se desarrollan sus obligaciones de trabajo intelectual, aproximadamente 26-28 horas de clase en 112 horas de vigilia semanales ; dichas actividades suelen estar distribuidas en 13 bloques de 2-3 horas cada uno; los días lunes, martes y jueves, entre las 8-9 horas de la mañana y las 17; y los días miércoles y viernes, entre las 8-9 horas y las 13,30.

Estos períodos de actividad se alternan con otros dedicados a la alimentación, entre tres y cinco comidas, excepcionalmente dos; necesidades elementales de traslado y aseo; actividades extraescolares, deberes y otras; y también las de ocio y recreación, que en las últimas generaciones se dedica en gran proporción al ordenador y juegos cibernéticos en horas vespertinas.

La estabilidad de la compleja masa corporal, que además presenta en esta etapa unos niveles considerables de crecimiento y actividad, exige un equilibrio entre el aporte y el gasto de energía para satisfacer la demanda metabólica; y dado que los alimentos contienen porcentajes diferentes de los diversos nutrientes, es conveniente mantener un balance adecuado entre lo ingerido y su destino o utilización.

La energía fisiológica media disponible contenida en cada gramo de los tres principios inmediatos de la alimentación es aproximadamente, en los hidratos de carbono tras su oxidación a dióxido de carbono y agua de 4 calorías, y en las grasas de 9 calorías; la energía liberada por el metabolismo de las proteínas habituales de la alimentación, tras la oxidación de un gramo a dióxido de carbono, agua y urea es de 4 calorías.

Los métodos para determinar la utilización metabólica de las proteínas y conocer si el balance nitrogenado es negativo se basan en el contenido del nitrógeno en la orina sabiendo que una mínima proporción se excreta con las heces; en el caso de los hidratos de carbono y las grasas se calcula el denominado cociente respiratorio, basado en la relación entre el consumo de oxígeno y liberación de dióxido de carbono.

Los centros nerviosos que regulan la ingestión de alimentos se hallan ubicados en el hipotálamo, el del hambre en los núcleos laterales, y el de la saciedad en los ventromediales; estimulan la secreción hormonal en la tiroides, páncreas y suprarrenales y a su vez reciben señales nerviosas del tubo digestivo que proporcionan información sensitiva acerca del llenado gástrico, señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) que indican la saciedad, y señales de las hormonas gastrointestinales y de la corteza cerebral (vista, olfato y gusto) que modifican la conducta alimentaria; estos centros hipotalámicos contienen receptores

para los neurotransmisores y las hormonas que ajustan dicha conducta alimentaria. (GUYTON et al., 2001).

La regulación de la ingestión de alimento se produce de manera inmediata a través del llenado gastrointestinal que inhibe la alimentación a través de señales transmitidas por el vago al centro de alimentación; también mediante la hormona gastrointestinal colecistocinina, que se libera principalmente tras la entrada de la grasa en el duodeno y ejerce un efecto directo y poderoso sobre los centros de la alimentación reduciendo la ingestión; se han propuesto además receptores bucales relacionados con la insalivación, el gusto, la masticación y la deglución, que al pasar el alimento por la boca inhiben los centros hipotalámicos.

También se produce la regulación de una manera más tardía, la cual contribuye a mantener constantes los depósitos de nutrientes de los tejidos, considerándose que los niveles de concentración de nutrientes estimulan los núcleos dorsomediales del hipotálamo; se relaciona también al sistema termorregulador con el de la alimentación, observándose dos ventajas de la estimulación ante el descenso de la temperatura ambiente, el aumento de la tasa metabólica y el de la grasa corporal.

Con respecto a esta última, la formación de adipocitos es muy activa en los primeros años de vida; si los niños están sobrealimentados, el número de estas células puede triplicar el de los niños sanos; sin embargo, después de la adolescencia la cifra se mantiene casi constante, por eso es importante que la alimentación sea equilibrada desde el comienzo de la vida.

Los nutrientes son utilizados por las células para sintetizar trifosfato de adenosina (ATP), fuente energética para los procesos celulares más importantes, como la formación de enlaces peptídicos entre los aminoácidos durante la síntesis de las proteínas, y que supone un gasto muy superior a la energía que acaba almacenándose; también se utiliza ATP en la síntesis de glucosa a partir de ácido láctico y de ácidos grasos a partir de acetil coenzima A; se aprovecha la energía del ATP en la síntesis del colesterol, fosfolípidos y hormonas; en la formación de urea que luego el organismo desecha, pero que es muy valiosa ya que mantiene en equilibrio los niveles de concentración del amoníaco en los líquidos corporales.

Esta aportación energética del ATP es también fundamental para el transporte de nutrientes y electrolitos a través de las membranas celulares, contrario a veces al gradiente electroquímico; en la secreción glandular; en la contracción muscular con destino a los mecanismos de actividad y reposo, que serán reseñados en este mismo tema; y para la conducción nerviosa, en la propagación del impulso electroquímico a través de las neuronas.

Los enlaces fosfato de alta energía también están presentes en la fosfocreatina que, aunque no actúa de la misma manera que el ATP como sustancia de acoplamiento directo para la transferencia de energía entre los alimentos y los sistemas celulares funcionales, lo puede hacer de forma intercambiable con él, constituyendo un importante depósito energético y de alto valor calórico.

De la energía contenida en los alimentos, alrededor del 35% se convierte en calor durante los procesos de síntesis; al transferirse del ATP a los sistemas funcionales, una cantidad adicional de esta energía se convierte en calor; por eso, aunque en

condiciones ideales un 27% de ella alcance los sistemas funcionales celulares, acaba casi toda degradada a calor.

La tasa de liberación de calor durante las reacciones químicas celulares, o índice metabólico corporal, depende de la cantidad de energía liberada por los distintos alimentos o consumida por los diversos procesos funcionales del organismo; cerca del 50% del aporte energético diario de una dieta occidental convencional en la adolescencia proviene de los glúcidos, el 35% de las grasas y el 15% de las proteínas.

Las salidas de energía también pueden ser medidas y se reparten entre las funciones metabólicas esenciales o metabolismo basal (MB), que incluye la homeostasis y el mantenimiento de la temperatura corporal; la digestión, absorción y procesamiento de los alimentos; y las actividades físicas e intelectuales, que pueden superar el 25% del gasto energético diario.

El metabolismo basal, valor mínimo de energía necesario para subsistir, representa el 50-70% de dicho gasto energético y puede medirse a través de la tasa de utilización de oxígeno en un período determinado de tiempo en las siguientes condiciones: 12 horas después de haber ingerido el último alimento; después de una noche de sueño reposado; luego de una hora de reposo, sin elementos de excitación o alteración física o psíquica; en un entorno confortable en el que la temperatura sea de 20-27°C; sin realizar actividad durante la prueba.

En los sistemas más sofisticados puede medirse por la producción de CO₂, porque el cuerpo globalmente obtiene la energía mediante la oxidación completa de sustratos, de forma que únicamente excreta agua, CO₂ y urea.

Alternativamente, podemos medir la velocidad de utilización de energía de todo el cuerpo, lo cual incluye el trabajo externo realizado y el calor producido; también puede medirse en wats, a pesar de que es muy conveniente relacionarlo con la velocidad de consumo de energía del organismo en reposo.

Para este tipo de medidas se ha creado la unidad MET (*metabolic rate* velocidad o tasa metabólica), que se define como la tasa metabólica basal media, es decir, el consumo energético de todo el organismo; para un hombre de talla mediana es de unos 4,8 kj/min y para una mujer de talla mediana, de unos 3,8 kj/min.

Teniendo en cuenta que en el consumo energético de todo el organismo, la cantidad de trabajo externo realizado es aproximadamente la cuarta parte, citamos a modo de ejemplo algunos datos expresados en la mencionada unidad:

Actividad	Consumo energético (tasa metabólica) (MET)
Durmiendo	0,9
Nadando	6-11
Bailando	3-7
Corriendo una maratón	18

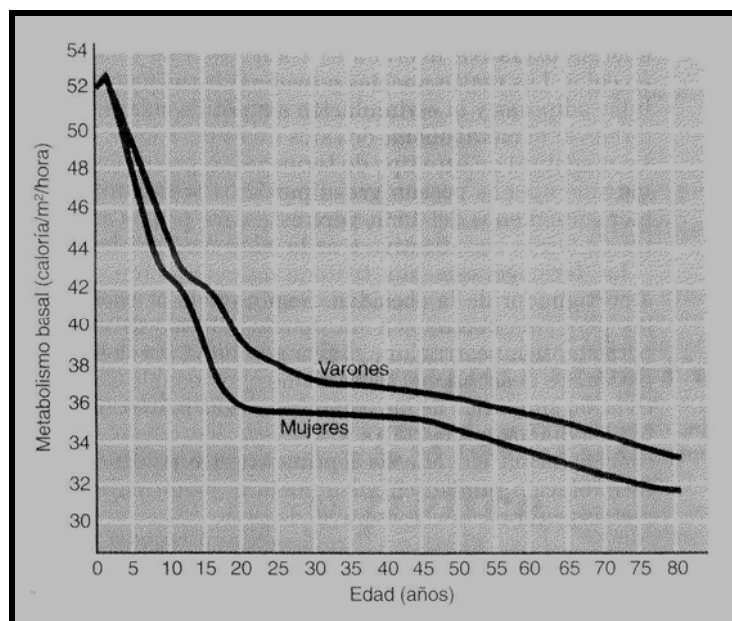


Figura 8.2: Metabolismo basal normal a diferentes edades para cada sexo. (GUYTON et al., 2001).

Las diferencias individuales del MB de los adolescentes se derivan en parte de la masa de músculo esquelético, que aún en reposo da cuenta del 20-30% del MB, también del dimorfismo sexual y de la relación entre el tejido muscular y el grasa; por ello el MB se corrige según las diferencias de tamaño corporal y se expresa como calorías/hora/m² de superficie corporal, calculado a partir de la relación peso/talla² o índice de masa corporal (IMC).

Otros factores ejercen una influencia sobre el MB, aumentando o disminuyendo el índice metabólico; lo aumenta la secreción de hormona tiroidea al acelerar las reacciones químicas en muchas células del organismo; la hormona sexual masculina de acción anabólica directa sobre la masa de músculo esquelético; la GH por su estimulación directa del metabolismo celular; el sueño reduce el índice metabólico por disminución del tono muscular, de la actividad nerviosa, pero lo abordaremos detalladamente en próximos apartados.

La dirección del metabolismo también se modifica después de la realimentación que sigue a períodos de ayuno cortos, como podría ser entre el bocadillo del recreo y la comida del mediodía; es sorprendente lo pequeños que son los cambios de las concentraciones de hormonas y nutrientes durante el período absortivo y sin embargo mejoran la sensibilidad de los ciclos de sustrato.

Entre éstos, los más importantes en el control inmediato de las velocidades de movilización y síntesis de nutrientes de reserva son glucosa/glucosa 6-fosfato y glucógeno/ glucosa 1-fosfato en el hígado, proteínas/aminoácidos en músculo y triacilglicéridos/ácidos grasos en tejido adiposo.

En estas circunstancias, el incremento de la concentración sanguínea de catecolaminas causado por elevación de la actividad nerviosa simpática, produce a su vez un mecanismo de aceleración de la velocidad de ciclaje del sustrato en orden a

proporcionar marcada mejoría de la sensibilidad de los mecanismos de control frente a los pequeños cambios de concentración de nutrientes y hormonas de que hablábamos.

El aumento de las velocidades de ciclaje de sustratos implica gasto de energía, lo que puede ser parcialmente responsable de la respuesta térmica al alimento; por otra parte, los ciclos de sustrato metabólicos son muchos más y, una pequeña estimulación sobre un gran número es capaz de producir una considerable velocidad de conversión de energía química en calor.

La velocidad de estos ciclos se eleva, no solamente después de la alimentación sino también en otras dos condiciones diferentes: después del ejercicio y en el estrés por ansiedad o agresión; son, sobre todo, los implicados en la movilización y utilización de combustibles, especialmente glucosa y ácidos grasos.

Como el estrés físico o mental suele estimular el sistema simpático, se produce la llamada respuesta simpática al estrés; el sistema nervioso autónomo (SNA), formado por el simpático y el parasimpático, se activa por centros localizados en la médula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo; la corteza límbica ejerce, ante situaciones emocionales, una influencia sobre el sistema simpático, activándolo a través de la estimulación del hipotálamo; en un estado de ira, se produce la reacción simpática de alarma, y ante un peligro, la de lucha o huida.

En general, la respuesta simpática al estrés se traduce en un aumento de la presión arterial, del flujo sanguíneo a los músculos y de la fuerza muscular, de la tasa metabólica, de la glucemia, de la glucogenólisis, de la glucólisis en hígado y músculo y de la actividad mental; tanto sea causado por ansiedad o agresión, aumenta la concentración en sangre de catecolaminas totales, es decir adrenalina y noradrenalina.

El nivel de noradrenalina sube más en el estrés por ansiedad, como cirugía dental, vuelo aéreo o paracaidismo, exámenes, mientras que el de adrenalina, en el estrés por agresión, por ejemplo conducir en ciudad no sólo automóvil sino también moto o bicicleta, reuniones, clases diarias o deportes competitivos; además, el estrés puede aumentar la concentración en sangre de cortisol y GH; las cuatro hormonas estimulan la lipólisis del tejido adiposo.

Por otra parte, la adrenalina estimulará la actividad de la glucógeno-fosforilasa del hígado, lo cual elevará la concentración de glucosa en sangre; el efecto de estas hormonas, al aumentar marcadamente la concentración plasmática de combustibles, es garantizar la disponibilidad inmediata de los mismos para la respuesta a la situación de estrés.

Dicha concentración puede permanecer elevada durante largo rato y si estos sustratos no son oxidados, por ejemplo a través del ejercicio físico, aumentará la esterificación de ácidos grasos en el hígado, que se liberarán en forma de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), al torrente sanguíneo.

De hecho, el sistema nervioso simpático puede afectar al metabolismo, tanto de una forma directa como indirecta; en este último caso a través de cambios en el sistema circulatorio y en la secreción hormonal. (FRAYN, 1998).

La siguiente tabla presenta las concentraciones plasmáticas de catecolaminas y lípidos de pilotos de coches de carreras antes y después de la prueba, considerada de utilidad en este trabajo, ya que los corredores de automovilismo y motos cada vez es población más joven; los valores representan la media de las muestras de sangre de 16 pilotos de carreras internacionales o de club. (NEWSHOLME et al., 1987):

Hora de muestreo	Noradrenalina (µg/l)	Adrenalina (µg/l)	Ácido graso (mM)	TAG (mM)
1-3 minutos antes	1,26	0,19	1,72	0,38
1-3 minutos después	3,54	0,55	1,37	0,99
15 minutos después	1,51	0,17	1,48	0,80
1 hora después	0,81	0,09	0,61	1,79
1 1/2-3 hs después	0,74	0,03	0,67	0,99
Sujetos normales	0,69	0,06	0,58	0,55

En estados patológicos o disfunciones también puede verse alterado el MB, como en el caso de la fiebre, cualquiera que sea su causa, durante la cual aumenta junto con las reacciones químicas del organismo; en la desnutrición prolongada se reduce el MB con relación a la falta de sustratos metabólicos.

El factor que más aumenta el índice metabólico es el ejercicio intenso; los estallidos cortos de contracción muscular máxima de un solo músculo pueden liberar en muy pocos segundos hasta 100 veces la cantidad habitual de calor generada en reposo; el ejercicio muscular máximo de todo el cuerpo aumenta la producción de calor del organismo durante unos segundos hasta 50 veces lo normal, o hasta 20 veces el valor normal si se trata de un ejercicio sostenido en un joven entrenado.

En el caso de ejercicio sostenido, posteriormente a la utilización de la glucosa sanguínea que suministraría energía durante unos cinco minutos, el glucógeno hepático constituye la reserva de glucosa inmediatamente utilizable para mantener la glucemia, proporcionando energía durante unos dieciocho minutos, luego el glucógeno muscular algo más de una hora y, por último, los triacilglicéridos.

La energía consumida por un varón de 70 kg de peso medida en calorías por hora se puede ejemplificar en los siguientes datos (GUYTON et al., 2001):

Tipo de actividad	Calorías por hora
Sueño	65
Reposo tumbado	77
Reposo sentado	100
Relajado de pie	105
Vestirse y desvestirse	118
Escribir a máquina con rapidez	140
Paseo tranquilo (4km/h)	200
Labores manuales	240
Nadar (8km/h)	500
Correr	570
Subir escaleras rápidamente	1100

Basándonos en la distribución de necesidades calóricas citadas y teniendo en cuenta que en casos de esfuerzo muscular deportivo, los gastos energéticos aumentan extraordinariamente, para un individuo similar al anterior las calorías por hora

necesarias serían aproximadamente, en el caso del fútbol o baloncesto, remo o ciclismo, entre 500 y 700, estando los requerimientos un poco por encima en el tenis, el esquí y las carreras de medio fondo.

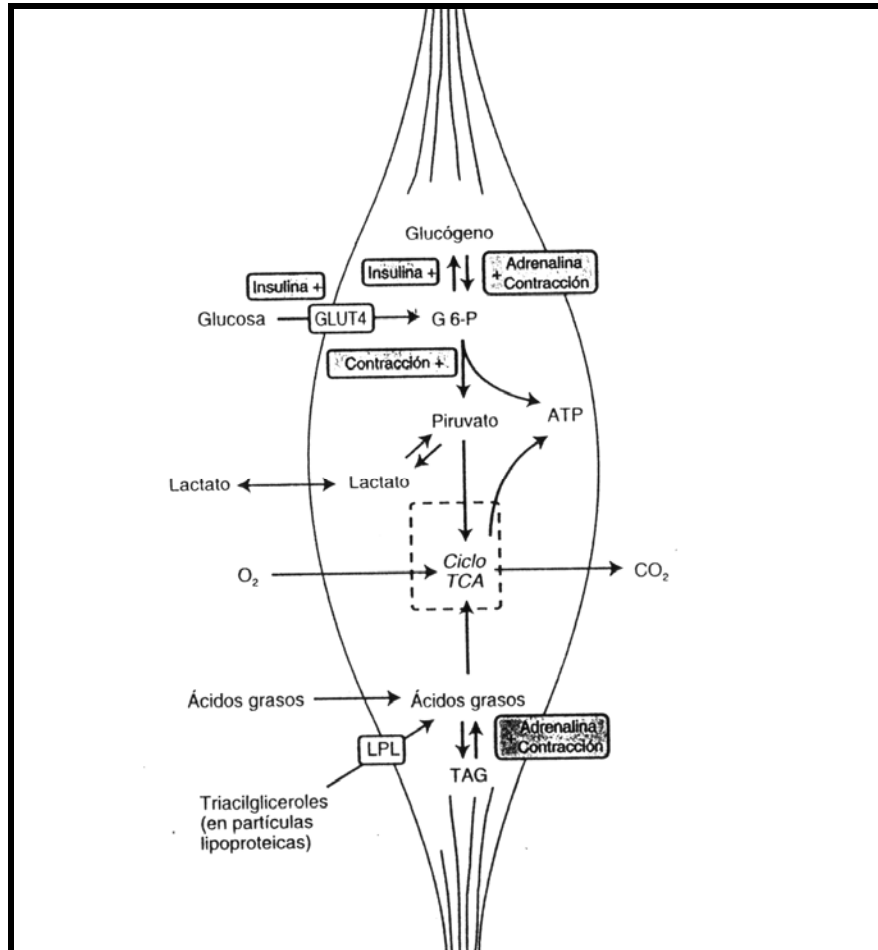


Figura 8.3: Generación de energía (ATP) y síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. (FRAYN, 1998).

El músculo esquelético utiliza tanto energía almacenada en forma de glucógeno y TAG, como sustratos de la sangre, es decir glucosa y ácidos grasos; las adaptaciones fisiológicas evidentes, como el aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria tras el ejercicio, vienen dadas por cambios en la actividad metabólica, activados por la regulación enzimática; estos mecanismos son de control del desgaste de los depósitos con relación a la demanda energética diaria que supone la utilización y síntesis de ATP.

En la conversión de glucógeno a lactato en el músculo, la etapa generadora de flujo es catalizada por la glucógeno-fosforilasa a través de un complejo mecanismo de control; la fosforilasa existe en dos formas interconvertibles enzimáticamente, *a* y *b*, según el músculo esté en actividad o en reposo respectivamente; la fosforilasa *b* puede activarse, pero el ATP y la glucosa 6-fosfato actúan como inhibidores.

Se sabe desde hace muchos años que la adrenalina estimula la glucogenólisis muscular, habiéndose identificado a mediados del siglo pasado la secuencia de etapas

que integran el control hormonal de este proceso, y que constituye una verdadera cascada enzimática; de todos modos, la velocidad de glucogenólisis a pesar de estar favorecida por una gran sensibilidad a los cambios de concentración hormonal, necesita un factor adicional.

La naturaleza de este factor, el Ca^{2+} , se dedujo al observar que la estimulación nerviosa del músculo origina un aumento muy rápido y elevado de la velocidad de glucogenólisis, es decir que relaciona la actividad eléctrica y la contracción muscular; la salida del Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático hacia el sarcoplasma y la activación de la ATPasa miofibrilar da lugar a la contracción; el control hormonal de la adrenalina sumado al estímulo nervioso, actúan concertadamente para causar una estimulación rápida y máxima de la fosforilasa.

En ejercicio aeróbico prolongado a una relativa intensidad, como puede ser una carrera campo a través o una maratón, el glucógeno muscular y el TAG endógeno son los principales combustibles con una contribución modesta de los NEFA del plasma y la glucosa; si el ejercicio continúa comienzan a disminuir los dos primeros y a utilizarse más los segundos; a niveles más moderados del ejercicio, como puede ser una carrera lenta o caminar rápido, los NEFA constituyen el combustible de aportación más importante.

Este concepto es relevante en la etapa de la adolescencia en ambos sexos, ya que a pesar de que existe un gasto de combustibles y nutrientes en general, propio del crecimiento intenso, pueden darse situaciones de sobrepeso más o menos esporádicas o circunstanciales; significa que, en el caso del deseo de perder peso corporal reduciendo las reservas de tejido adiposo, es más propicio el ejercicio moderado durante largos períodos, es decir constante, que los ejercicios intensos durante períodos cortos de tiempo. (BENDER, 2002).

En función de su capacidad relativa de realizar metabolismo oxidativo o aeróbico, en oposición al metabolismo aeróbico o glucolítico, las células musculares se diferencian en dos tipos: las oxidativas o fibras rojas, llamadas así por su alto contenido de mioglobina, que participa en la difusión de oxígeno al interior del músculo, denominadas de tipo I o de contracción lenta, con una elevada densidad de capilares y muchas mitocondrias, son especialmente importantes en ejercicios sostenidos pero moderados.

Las fibras de tipo II, blancas (sin mioglobina), con menos mitocondrias, están mejor equipadas para realizar glucólisis anaeróbica a partir de glucógeno y generar energía a través de una secuenciación extremadamente rápida, por lo que se llaman justamente “ de contracción rápida”; éstas últimas no pueden mantener la actividad durante mucho tiempo porque dependen de sus reservas de sustrato, generan energía durante períodos cortos como los que se requieren en un *sprint*; se describen además, unas fibras de contracción rápida oxidativas y glucolíticas o de tipo IIA, y otras muy rápidas anaeróbicas glucolíticas o de tipo IIB.

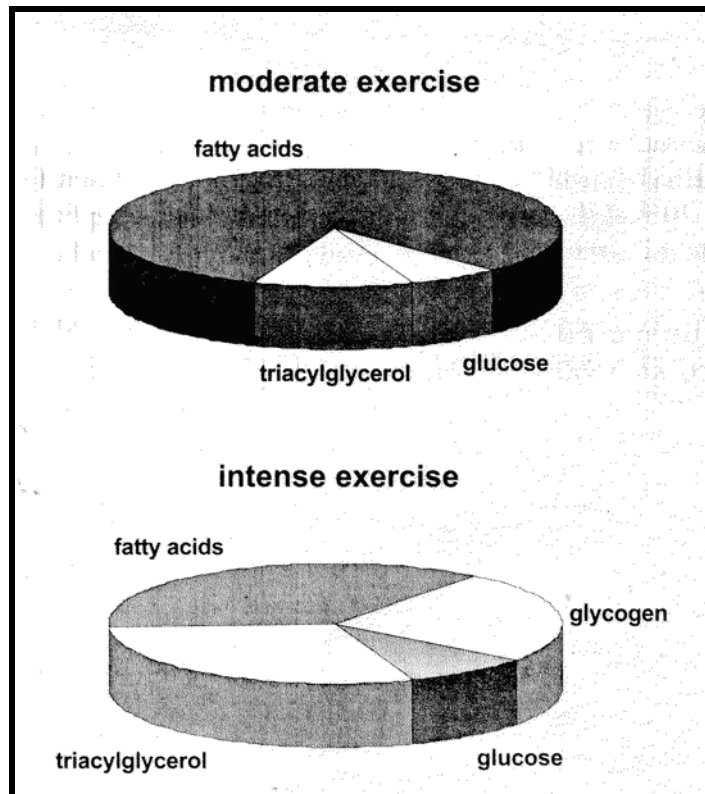


Figura 8.4: Utilización de diferentes combustibles metabólicos en ejercicio muscular moderado e intenso. (BENDER, 2002).

En humanos, la mayoría de los músculos están compuestos por varios tipos de fibras; la composición de cualquier músculo particular no es la misma en todos los individuos, algunos tienen más fibras de tipo oxidativo y otros más de tipo blanco de contracción rápida; como existe una determinación genética, algunos adolescentes están naturalmente mejor preparados que otros para los diversos eventos atléticos, según sean de mayor requerimiento en resistencia o en velocidad.

El consumo de oxígeno, aumenta después del ejercicio con respecto al necesario para mantener el metabolismo; este débito de oxígeno se recupera en una fase inmediata para reponer los depósitos de fosfocreatina y la reoxigenación de mioglobina y hemoglobina; le sucede una fase lenta que coincide con la reconversión de lactato a glucosa y glucógeno y en la que también se utiliza el oxígeno en la estimulación de los ciclos de sustrato; por fin la fase ultralenta, que puede persistir durante varias horas después del ejercicio, contribuye de modo significativo al gasto energético. (NEWSHOLME et al., 1987).

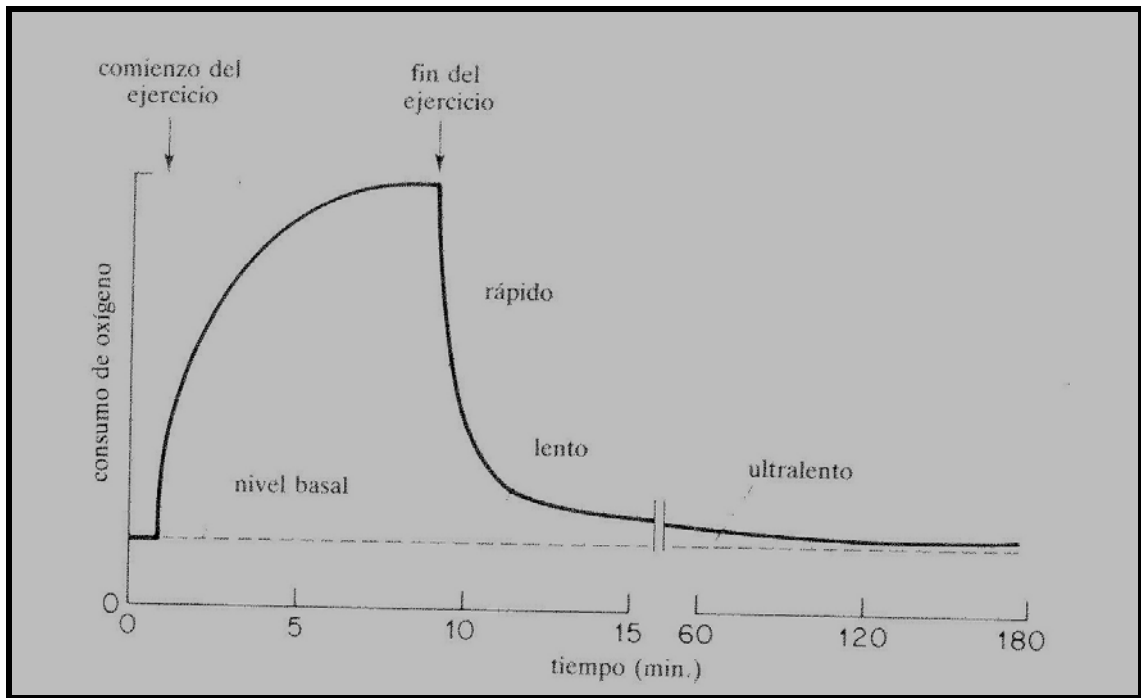


Figura 8.5: Representación estilizada del consumo de oxígeno frente al tiempo, durante el ejercicio y después de él, observándose los componentes del débito de oxígeno. (NEWSHOLME et al., 1987).

Citaremos además la relación entre el metabolismo energético y los caracteres sexuales secundarios, observada en diversos estudios epidemiológicos como los que relacionan la importancia de la grasa corporal en el control de la actividad del ciclo menstrual en las adolescentes; una de las demostraciones se refiere a la edad de la menarca (12-13 años) que en chicas bien alimentadas sucede generalmente en una relación peso/altura concretos, y ante la pérdida del 10-15% del peso normal para la altura, provoca amenorrea o retraso en la menarca; otra de las consideraciones es la secreción de gonadotropinas que, en mujeres adultas sucede tanto durante el día como de noche, y en la prepubertad sólo durante el sueño, encontrándose en pacientes con anorexia nerviosa la adopción del modelo de secreción prepuberal.

Las jóvenes que asisten a escuelas profesionales de ballet, debido a su restringida ingestión de alimento para mantener un bajo peso corporal, y su intensa actividad física, pueden tener la menarca retrasada, amenorrea o una alta incidencia de ciclos irregulares; suelen tener la menarca después de una lesión que les impida la actividad física y les permita una ganancia de peso; existe correlación también entre la actividad física de las deportistas de elite, corredoras, integradas en centros de alto rendimiento y la incidencia de "amenorrea atlética", y de alteraciones en el ritmo circadiano de la melatonina, trastornos músculo-esqueléticos y otros, dada la insuficiencia nutricional para los requerimientos de un entrenamiento intensivo y de un estirón puberal normal. (POZO et al., 2000).

9- Secuenciación cualitativa de la alimentación diaria durante la vigilia y destino de los nutrientes.

La nutrición, completa y equilibrada, no sólo propicia un estado de bienestar y de energía, sino que sienta las bases de la supervivencia y de la calidad de las sucesivas etapas de la vida; por ello, el punto de partida no es el nacimiento en sí mismo, sino la sucesión de correctas conductas preconceptionales y prenatales por parte de los progenitores, en especial de la madre durante la gestación.

Además de la consideración del crecimiento que habíamos realizado en párrafos anteriores, intenso y veloz en la gestación y en la pubertad, uno de los objetivos fundamentales de la alimentación infantil es la prevención de enfermedades que puedan originarse y que probablemente se manifiesten en la edad adulta; no menos importante es el fortalecimiento de los vínculos socioculturales tanto en el ámbito familiar como escolar, que revierte a su vez en la progresiva adquisición de hábitos saludables.

La infancia y la adolescencia, en el contexto de los factores de incidencia en la promoción y consolidación de dichos hábitos, como son los compañeros y amigos, las nuevas tecnologías y la publicidad, supone una etapa potencialmente influenciada y de riesgo; la transformación del modelo alimentario en el que la elaboración industrial va ganando terreno a la doméstica, dibuja unas peculiaridades alimentarias y nutricionales que son particularmente relevantes durante la adolescencia, y que constituyen un factor determinante de la salud en la edad adulta. (SERRA et al., 2002).

Además, la regularidad del horario escolar conduce a una secuenciación armónica de las comidas, aunque los estudios realizados ponen de manifiesto que con frecuencia se omite el desayuno, la selección de los alimentos la realizan los mismos adolescentes debido a la autonomía de que gozan, los aportes energéticos son escasos o inadecuados, y las ingestiones suelen sucederse, temporalmente, de forma irregular e incompleta.

De acuerdo con el destino de los nutrientes, en la adolescencia, como en cualquier otra etapa, la incorporación de alimentos durante la vigilia se lleva a cabo de acuerdo con diversas pautas dietéticas, fijadas por los requerimientos nutricionales; éstos comprenden las cantidades de todos y cada uno de los nutrientes necesarios para mantener la relación nutrición-salud.

La determinación de dichos requerimientos, basada en estudios experimentales y clínicos, nos han permitido acercarnos al conocimiento de las necesidades fisiológicas de los adolescentes por grupos de edades y sexos; a partir de ellos se han establecido las ingestas recomendadas, tanto cualitativa como cuantitativamente y secuenciadas a lo largo del día, siempre teniendo en cuenta la variabilidad individual.

Los diversos estudios experimentales y epidemiológicos utilizados se encaminan a corregir deficiencias nutricionales, medir el aprovechamiento fisiológico del nutriente con relación a la ingesta a través de los *estudios de balance*, realizar determinaciones bioquímicas de saturación tisular o de la adecuación a la función molecular en relación con la ingesta del nutriente.

El hecho de que los nutrientes son suministrados como parte de una dieta normal y que el concepto de requerimiento fisiológico se refiere al nutriente absorbido, hace necesaria la consideración de los factores que influyen en la absorción de los nutrientes contenidos en los alimentos y a la eficacia metabólica con que son utilizados. (MATAIX, 2002).

Como aspectos más sobresalientes deben tenerse en cuenta:

- la biodisponibilidad del nutriente según su fuente alimentaria, ya que la propia constitución del alimento puede permitir un mayor o menor aprovechamiento de los nutrientes que contiene, dada su composición química o la afinidad enzimática;
- la absorción incompleta del nutriente, respecto de la cantidad ingerida, por lo cual se recomienda que esta última incluya ambas proporciones;
- las interacciones entre nutrientes, bastante frecuentes y aún no conocidas en su totalidad; por ejemplo el hierro “hemo” y “no hemo” tienen grados de absorción diferentes, y la de este último se ve afectada por otros nutrientes como la vitamina C;
- la existencia de precursores de nutrientes, como algunos carotenoides que intervienen en la formación de vitamina A, o el triptófano en la síntesis de niacina;
- la tecnología alimentaria en el ámbito doméstico, ya que los daños térmicos pueden ocasionar pérdidas nutricionales, como por ejemplo el calor sobre las vitaminas o los procesos de congelación sobre los alimentos; las ingestas recomendadas para los países acostumbran tener en cuenta sus hábitos culinarios;
- los hábitos alimentarios poblacionales respecto de la calidad media de los nutrientes; en el caso de las proteínas, por ejemplo, que tienen un valor asignado en función de varios factores, si la calidad fuera inferior habría que elevar la cifra recomendada.

De lo indicado se deduce que los factores que afectan la incorporación de nutrientes, su absorción y utilización, son valorados según la importancia que tengan para cada uno de ellos, y que es variable.

Las tablas de ingesta de nutrientes recomendadas están realizadas teniendo en cuenta diversas consideraciones como la población dentro de un marco, por ejemplo nacional, los individuos de referencia, en este caso los adolescentes sanos con las características de peso y altura reales de la población, los grupos de edad y sexo, las unidades de expresión y el rango para establecer los requerimientos mínimos.

Los grupos de edad y sexo responden a criterios fisiológicos en que se apoyan las ingestas recomendadas y que en el caso de los adolescentes se agrupan en tres períodos, aproximadamente entre los 11 y los 18 años, con características peculiares en el desarrollo, y que son la prepubertad, la pubertad y la adolescencia propiamente dicha.

Las unidades de expresión de las ingestas recomendadas, relacionan para cada nutriente, las necesidades diarias por individuo, lo cual no significa que sea necesario ingerir la cantidad especificada todos los días, sino entendiéndose como una media sobre un conjunto de cinco a diez días aproximadamente; este cálculo depende del nutriente, de la cantidad del contenido corporal del mismo y de su velocidad de recambio.

Los nutrientes que se almacenan en el organismo en cantidades relativamente importantes y se degradan lentamente, como las vitaminas A y B₁₂, contrastan con otros como la tiamina que se metaboliza rápidamente y por ser hidrosoluble no se almacena; si estos últimos no se incorporan de acuerdo con las recomendaciones en cantidades adecuadas, pueden conducir a un rápido desarrollo de síntomas.

Las estimaciones de las necesidades de nutrientes esenciales han variado a través de las épocas debido al avance de las precisiones que venimos citando; la Organización Mundial de la Salud establece las cantidades mínimas necesarias, especialmente en el caso de las proteínas, para mantener el balance de nitrógeno teniendo en cuenta las variaciones individuales, que las proporciones según el peso corporal son mayores en niños que en adultos y que, además, una deficiencia de tan sólo 1g por día tiene efecto acumulativo y puede llevar a malnutrición severa.

Los requerimientos proteicos se estiman en función de los correspondientes a los aminoácidos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el propio organismo y, dado que la cisteína puede reemplazar el 30% aproximadamente de las necesidades de metionina y la tirosina el 50% de la fenilalanina, estos dos aminoácidos se consideran también.

Necesidades diarias de aminoácidos esenciales (mg/kg) para mantener el balance de nitrógeno en adultos y el crecimiento de niños de edad inferior a seis meses:

Aminoácidos	Adultos	Niños
Histidina	-	28
Isoleucina	10	70
Leucina	14	161
Lisina	12	103
Metionina más cisteína	13	58
Fenilalanina más tirosina	14	125
Treonina	7	87
Triptófano	3,5	17
Valina	10	93

El valor biológico de la proteína se calcula sobre el nitrógeno retenido respecto del absorbido; dada la diferencia en su composición aminoácida, desde el punto de vista nutritivo, pueden ser más o menos completas; la proteína completa del huevo de gallina se toma como referencia para valorar la proporción de cada aminoácido esencial en la proteína a considerar.

La fracción más baja se toma como un valor químico de la proteína, pero la desventaja de esta aproximación es que no todos los aminoácidos que se estiman por análisis químico se encuentran en forma biológica totalmente activa.

Algunos cambios químicos, por ejemplo durante la cocción, pueden disminuir la disponibilidad de los aminoácidos de las proteínas ingeridas, y al disminuir la utilización neta variará también su valor biológico.

A las características químicas que las diferencian, desde el punto de vista metabólico, tanto de los glúcidos, que al final quedan reducidos a glucosa, como de los lípidos que lo hacen a glicerol y ácidos grasos, se suma su heterogeneidad, ya que los

veinte aminoácidos que se obtienen de ellas formarán las estructuras propias de todo el organismo, en una gran cantidad de combinaciones de las que se derivan, a la vez, la diversidad de funciones que tienen las moléculas proteicas.

El concepto de calidad proteica se ha establecido en función de que la proteína de la dieta aporte los aminoácidos necesarios para atender la síntesis de proteínas específicas del cuerpo humano; las estimaciones se realizan en base a diversos índices que permiten evaluar la proteína alimentaria.

Por otra parte, la combinación de alimentos puede suministrar proteínas que se complementan en sus aminoácidos deficitarios, resultando un aumento de calidad; en general, con excepción de los huevos, los productos animales y las legumbres tienen una cierta deficiencia en el aminoácido esencial metionina, y los cereales y otros vegetales, en lisina, siendo en estos últimos el déficit respecto a la metionina comparativamente mayor, y de ahí su menor valor biológico; si se ingieren juntos tiene lugar una buena complementación.

Basándose en este fenómeno, para que tenga lugar adecuadamente la síntesis de proteínas en el organismo, deben estar presentes de forma simultánea y proporcionada todos y cada uno de los aminoácidos de la dieta, porque si la cantidad o la proporción son deficitarias, lo será también la síntesis proteica.

Un alimento habitual, sencillo y económico, como un vaso de leche y tres rebanadas de pan, pueden conducir a una proteína de calidad superior, donde los aminoácidos de la dieta están representados, complementándose los de ambos alimentos; comparando las proporciones con las que se incorporan en un huevo, tomado, como habíamos adelantado, de referencia, verificamos su eficacia; la observación del gráfico que figura a continuación, nos permite observar además que las aportaciones de lisina y triptófano por parte de los cereales son muy escasas.

A través de la ingesta diaria de proteínas en adolescentes sanos y bien alimentados, se reemplaza la cantidad que se hidroliza diariamente en todos los tejidos del cuerpo; la digestión de las proteínas en el intestino no sólo implica la hidrólisis de las provenientes de la dieta, sino también de proteínas endógenas en forma de enzimas digestivas, otras proteínas de secreción y células epiteliales descamadas, y aunque la cantidad es difícil de precisar, no es mucho menor a la ingerida en una dieta mixta normal.

El recambio debido a la degradación diaria de proteína miofibrilar en el músculo es importante y puede alcanzar los 100 g en este tejido, y supone además unas necesidades metabólicas significativas, puesto que la adición de cada aminoácido a una cadena polipeptídica creciente implica un gasto de seis moléculas de ATP; se ha estimado que el 15-20% de la velocidad metabólica basal se debe al recambio proteico.

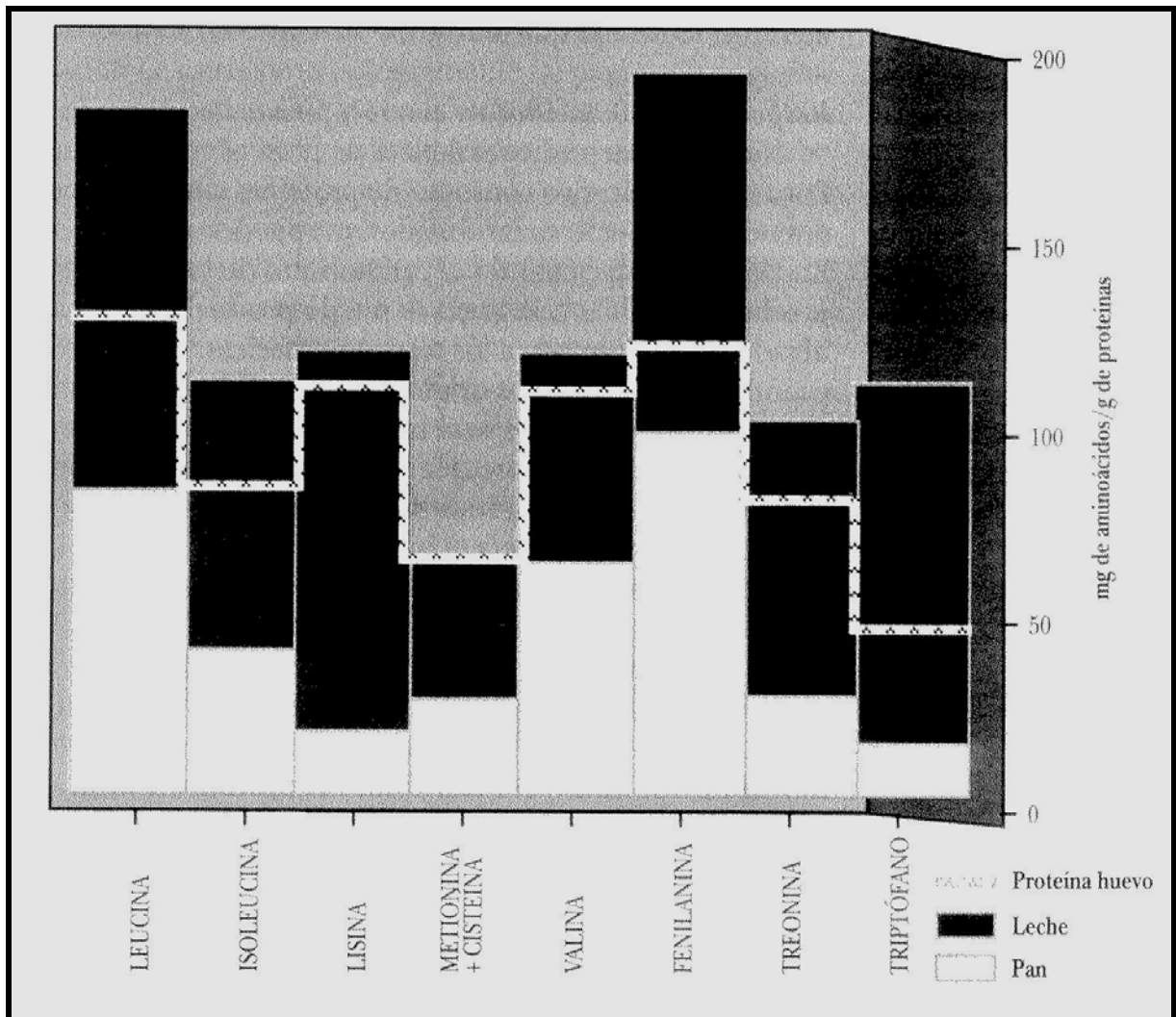


Figura 9.1: Complementación de las proteínas de la leche (en negro) y el pan (en blanco) con respecto a la proteína del huevo (moteado). (MATAIX, 2002).

Consideradas de forma individual, sorprende que el recambio de las proteínas presenta una gran variabilidad, y los planteamientos al respecto se encaminan, en primer lugar, a la necesidad de impedir la acumulación de proteínas y péptidos potencialmente peligrosos, eliminar proteínas anormales producidas por errores de síntesis o por degradación espontánea de otras normales y, en segundo lugar a que una rápida velocidad de recambio implica que su concentración se modifica con la rapidez con que se producen la síntesis y la degradación ya que depende del balance entre ambas.

Siendo, la de la masa muscular, una proporción considerable de la proteína corporal, y dadas las circunstancias de crecimiento y gasto energético de la adolescencia, citaremos a modo de ejemplo, la relación entre la velocidad de degradación de la proteína muscular y el control endocrino por la hormona tiroidea T_3 ; hay evidencia de que su concentración disminuye en el individuo durante el ayuno, lo cual tiene un valor considerable para la supervivencia.

Pero aunque en el cuerpo humano tenemos una reserva de energía biológica en forma de proteína, hemos de ser cuidadosos en la interpretación; los animales no producimos ninguna proteína específicamente para almacenar aminoácidos, todas tienen

alguna otra función, componentes estructurales, enzimas, etc; así pues, sólo es asequible como almacén de energía únicamente a expensas de la pérdida de alguna proteína funcional; de hecho, durante la adaptación metabólica al ayuno, la proteína corporal tiende a conservarse mientras es consistente con los requerimientos metabólicos del cuerpo. (FRAYN, 1998).

Para satisfacer el aporte de ácidos grasos esenciales, los lípidos de la dieta incluyen triglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol y colesterol; los primeros mejoran la apetecibilidad y la textura de los alimentos, ayudando además a vehicular las vitaminas liposolubles A, D, E y K, y ser asimismo la fuente principal del suministro de los ácidos grasos esenciales, linoleico y linolénico.

La deficiencia del ácido linoleico en lactantes, que obviamente tienen elevados requerimientos, se manifiesta, entre otros signos, por una piel seca y escamosa, pudiendo llegar a un crecimiento disminuido; la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) establece que los aportes estén entre 4,5 y 10,8% de la ingesta energética total en dicha etapa y en adultos en 3-6 g diarios, que aproximadamente representa 1-2% de energía total.

Los ácidos grasos saturados y monoinsaturados y colesterol pueden sintetizarse a partir de acetil coenzima A, no siendo, pues, componentes esenciales en la formación de lípidos estructurales (por ejemplo, fosfolípidos de membrana), en adolescentes sanos.

La importancia de las vitaminas en la dieta y el conocimiento de la sintomatología característica de su incorporación deficitaria o de su absorción defectuosa, sumados a la experiencia de que las terapias con la vitamina apropiada no siempre resultaban satisfactorias, han llevado en años recientes a la sociedad occidental a enfatizar la medicina preventiva; es así que, literalmente, toneladas de vitaminas purificadas, y también de minerales, se añaden a los alimentos llamados “enriquecidos”. (NEWSHOLME et al., 1987).

La deficiencia de micronutrientes (vitaminas y minerales) incide, además, directa o indirectamente, en el crecimiento, como en el caso de la vitamina D, que interviene de manera directa en el proceso de mineralización esquelética, tan intenso en esta etapa; en la mayoría de las deficiencias vitamínicas las alteraciones del crecimiento aparecen como fenómenos secundarios a la alteración de otras funciones fisiológicas o inmunológicas, y en cualquier caso, es un fenómeno tardío. (POZO et al., 2000).

Así, por ejemplo, el hipocrecimiento asociado a deficiencia grave de vitamina A (ácido retinoico) es precedido por una afectación característica de los ojos y de la visión; el primer síntoma es la ceguera nocturna, produciéndose luego la xeroftalmia, con engrosamiento por queratinización de membranas, especialmente la córnea, que es la causa más frecuente de ceguera en el mundo y, en concreto, en los países en vías de desarrollo.

En este caso el mecanismo patogénico del hipocrecimiento derivado de la deficiencia de vitamina A parece ser una disminución de la síntesis de GH, dado que el ácido retinoico actúa sinérgicamente con las hormonas tiroideas, estimulando la síntesis de la hormona de crecimiento.

El ácido retinoico todo-trans-retinol y el 9-cis, actúan en la regulación del desarrollo y diferenciación tisular de manera diversa en los diferentes tejidos, pero siempre ligándose a los receptores nucleares que a su vez rodean a los elementos de respuesta (zonas de control) del DNA y regulan la transcripción de genes específicos.

La principal fuente dietética de ácido retinoico son los ácidos grasos de cadena larga, y también los pigmentos carotenoides presentes en las plantas verdes; estos últimos, conocidos como provitaminas A, sufren transformaciones químicas en el intestino de las que resulta el retinol, forma activa de la vitamina A en el ciclo visual.

Dada la relación existente entre la participación de esta vitamina en la detección de la luz por las células de la retina, no sólo durante el fotoperíodo sino en las horas de oscuridad, y el contexto general de este trabajo, recordamos que los dos sistemas fotorreceptores, conos y bastones, de la membrana interna del globo ocular, tienen enlaces covalentes entre sus moléculas proteicas y el retinol.

En estos pigmentos, el retinol está en la forma 11-cis y se convierte a la forma 11-trans por la absorción de bastante luz, lo cual provoca cambios en la conformación proteica que inducen un aumento en la permeabilidad del ion calcio; el cambio de potencial inicia la transmisión de impulsos nerviosos, a través de los nervios ópticos, al cerebro, produciéndose las sensaciones visuales y además, las ya descritas del tracto retinohipotalámico.

La relación actual de la nutrición y la salud, debido al gran desarrollo científico, ha dado lugar a frecuentes revisiones de los objetivos nutricionales, cuya finalidad es la de permitir una planificación alimentaria que sirva a la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles o degenerativas, teniendo en cuenta los hábitos alimentarios de la población; a partir de este valor real de consumo se fijan los denominados *intermedios* para, una vez logrados éstos, establecer los objetivos *finales* que resultan ser los más ambiciosos o ideales.

Los objetivos nutricionales para España fueron propuestos por Aranceta, Serra y Mataix en la I Reunión de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, celebrada en Barcelona en 1995, que se enmarcan en los establecidos por otros países europeos; para índice de masa corporal inferior a 25, valores de proteína inferiores al 13%, de grasas totales inferiores al 35% y de glúcidos totales superiores al 50%; una vez realizados los estudios poblacionales y comprobado que dichos objetivos fueron asumidos, se proponen los objetivos finales que para un índice de masa corporal de 21-23, los valores de proteína son inferiores al 10%, de grasas totales 30-35% y de glúcidos totales 50-55%.

La revisión de los objetivos nutricionales y guías alimentarias para la población española propuesta en el IV Congreso de la Sociedad Española de Nutrición comunitaria (Bilbao, 2000) y presentados por el Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria al año siguiente, ha planteado un aumento en el consumo de verduras, hortalizas y frutas equivalente a unos 400 g de acuerdo con el peso corporal, diarios.



Figura 9.2: Pirámide de la alimentación saludable (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2001). (MATAIX, 2002).

En general, los valores absolutos en adolescentes respecto de los requerimientos nutricionales, acostumbran ser similares a los de adultos, menores en el caso de la relación con el peso corporal y superiores tratándose del calcio, hierro y fósforo. Estos valores, que pueden considerarse aceptables, para adolescentes de entre 10 y 18 años, en raciones individuales de alimentos (peso neto) son los siguientes:

Lácteos

Leche 200-240 ml
 Yogur 125 g
 Queso fresco 70 g
 Queso curado 40-50 g

Dulces

Azúcar 10 g
 Mermeladas 25-30 g

Huevos

3-4 unid. semana

Cereales

Pan 50-60 g
 Pasta o arroz 60-80 g
 Cereales 50-60 g
 Galletas 40-50 g

Legumbres

En general 60-80 g

Grasas

Aceite 10 g
 Mantequilla 15g

Verduras y hortalizas

Verdura 200 g
 Patatas 200-300 g

Frutas

En general 150-200 g

Carnes y pescados

Carnes 150-200 g
 Pescado 150-200g
 Embutidos 60 g

Dadas las características nutricionales de la leche, es claramente aconsejable, y en razón del aporte cálcico (de importancia crucial como regulador de la función celular) y de vitamina D, relacionados con el desarrollo esquelético, y de vitamina A relacionada también con la función inmune, podríamos hablar de consumo obligatorio,

también a través de los derivados que mantienen las características de composición que la definen.

En la adolescencia se recomiendan alrededor de tres vasos al día; en la postadolescencia femenina, que puede alcanzar hasta los 25 años de edad, las recomendaciones deben ser superiores, ya que continúa calcificando, para alcanzar su máximo de masa ósea y prevenir de esta manera las pérdidas cálcicas que se presentarán inevitablemente en la menopausia.

Los zumos de fruta de origen industrial, desde un punto de vista nutricional, contienen las sustancias de las frutas de partida a excepción de la fibra, destacando por tanto el aporte de vitamina C ; el rendimiento óptimo durante la actividad física, el desarrollo motor y cognoscitivo es favorecido por los minerales que pueden ingerirse en los alimentos citados y también incluidos en los cereales; no menos importante es el recambio y la homeostasis hídrica.

La valoración del estado nutricional abarca aspectos antropométricos, clínicos y bioquímicos; a través de este último pretende estimar a nivel plasmático o celular, las concentraciones o cantidades de los nutrientes, como también la situación de las funciones metabólicas o corporales en las que están directamente implicados; pero teniendo en cuenta el patrón circadiano en el que se realizan dichas funciones, es evidente que la frecuencia y la regularidad en la incorporación de los nutrientes, constituyen un aspecto no menos importante.

Las recomendaciones alimentarias sobre frecuencia y secuenciación del consumo de los alimentos, varían en función de la edad y situación fisiológica, sobre la base de lo expuesto en el apartado anterior acerca de los requerimientos nutricionales a lo largo del día; la distribución diaria de las cinco ingestas de un adolescente escolarizado se concreta, aproximadamente, en un 25% entre el desayuno en casa y el recreo, un 40% en la comida, 10% en la merienda y otros 25% en la cena.

La energía suministrada por los alimentos es “quemada” por el organismo según las pautas expuestas pero, como también hemos visto, en función de las horas del día, es decir que el conjunto de transformaciones y de utilización de nutrientes varía en las 24 horas; el cálculo del cociente respiratorio ($CR=O_2/CO_2$) nos permite saber de que manera el organismo utiliza los combustibles energéticos; si es elevado, cercano a la unidad, significa que se está consumiendo sobre todo glucosa, y si es bajo indica el consumo de otros nutrientes.

Investigaciones realizadas en el Hospital Bichat de París demostraron un ritmo circadiano de cociente respiratorio variable en el ser humano, elevado al mediodía (cuando la glucosa es nuestra principal fuente de energía) y bajo a la noche; diversas comprobaciones han evidenciado que la glucosa es más rápidamente metabolizada cuando se ingiere por la mañana con relación a la noche, coincidente con la secreción de insulina. (REINBERG, 1996).

10- Ingesta de triptófano (aminoácido esencial); su papel en la formación de melatonina.

La mayoría de los aminoácidos se ingieren de forma combinada como proteínas de la dieta, que se hidrolizan durante la digestión en sus constituyentes, los cuales se incorporan a las diversas vías metabólicas; los seres humanos ingieren proteína, mayormente, de origen animal como vegetal, siendo algo diferente la composición aminoacídica de ambas fuentes.

Los aminoácidos denominados esenciales porque no pueden sintetizarse a velocidad suficiente para satisfacer las necesidades normales de biosíntesis proteica, deben estar presentes en la dieta; las necesidades diarias de estos nutrientes para mantener el balance de nitrógeno fueron expuestas anteriormente, difieren para cada aminoácido y disminuyen a medida que aumenta la edad, ya que el balance de nitrógeno es positivo en períodos de crecimiento activo o de reparación tisular.

La comprobación más simple para determinar si un aminoácido es esencial es suprimirlo de la dieta, a la vez que se incluyen todos los demás; si su omisión provoca un balance negativo de nitrógeno es que el organismo ha sido incapaz de sintetizar ciertas proteínas en ausencia de ese único aminoácido, por lo que se excreta el nitrógeno que se hubiera utilizado en dicha síntesis. (NEWSHOLME et al., 1987).

La situación es compleja, ya que aunque el hombre puede sintetizar la mayoría de los aminoácidos no esenciales a partir de glucosa y amoníaco, la síntesis de algunos de estos implica a otros de ingestión obligada, que deberán tener además niveles adecuados para garantizar dicha síntesis; de lo contrario aquellos se convertirían también en esenciales.

La necesidad diaria de ingestión de triptófano es relativamente baja, es un aminoácido aromático, no polar, que se transporta dentro de la terminación nerviosa presináptica por un mecanismo de transporte activo, ya que la concentración intracelular es seguramente superior a la sanguínea; se conocen varios transportadores, el sistema L transporta leucina y también aminoácidos neutros con cadenas laterales, ramificadas o aromáticas, como es el triptófano.

Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado, que desde el punto de vista cuantitativo es el tejido más importante para el metabolismo de aminoácidos, aunque el intestino, músculo y tejido adiposo lo son también; en general, los aminoácidos esenciales, excepto los ramificados, y algunos no esenciales se degradan en el hígado.

Cuando la dieta proteica es mínima, la actividad enzimática para la degradación de aminoácidos esenciales disminuye, asegurando la protección de los mismos frente a altas velocidades de degradación, manteniéndose así para la síntesis de proteínas; cuando la ingesta proteica excede las necesidades para síntesis se produce el proceso inverso; se ha demostrado incluso que la actividad de las enzimas clave que metabolizan al menos algunos de los aminoácidos esenciales, aumentan rápidamente sólo cuando la ingesta proteica excede un determinado nivel.

Esto sugiere que el hígado controla las necesidades corporales de los aminoácidos esenciales y tiene un papel importante en la regulación de las concentraciones sanguíneas de muchos de ellos, aunque se desconozcan algunos mecanismos de regulación de la actividad de las enzimas clave de estas vías.

En el cerebro, algunos aminoácidos actúan directamente como neurotransmisores, es el caso del glutamato de importancia en el tracto retinohipotalámico; otros transmisores, en cambio, se forman a partir de aminoácidos, como por ejemplo, el 4-aminobutirato de glutamato, noradrenalina, adrenalina y dopamina de tirosina, y 5-hidroxitriptamina (serotonina) de triptófano, la cual en la glándula pineal se convierte en N-acetil 5-metoxi-triptamina (melatonina).

En el citosol el triptófano se hidroxila por la triptófano 5-monooxigenasa a 5-hidroxitriptófano en una reacción que requiere oxígeno molecular y tetrahidrobiopterina; la carboxilación que conduce a serotonina está catalizada por la L-aminoácido aromático descarboxilasa, una enzima similar a otra implicada en la vía de las catecolaminas, de modo que si una célula sintetiza 5-hidroxitriptamina depende de si posee triptófano 5-monooxigenasa.

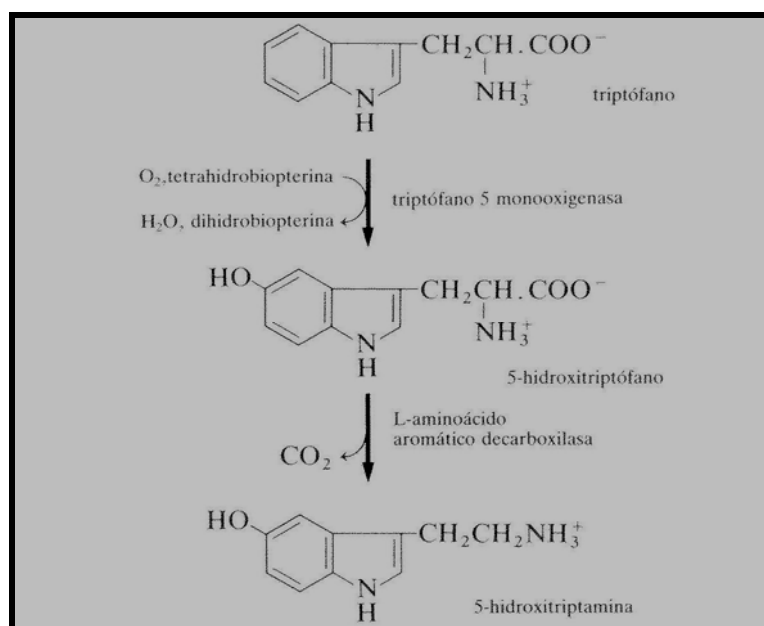


Figura 10.1: Vía de síntesis de 5-hidroxitriptamina (serotonina) a partir de triptófano. (NEWSHOLME et al., 1987).

En el proceso no parece haber un paso generador de flujo, ya que la K_m de la monooxigenasa para el triptófano es alrededor de $50 \mu\text{M}$ y la concentración de triptófano es de $25 \mu\text{M}$ aproximadamente; como también es improbable la inhibición de la monooxigenasa por la amina, la velocidad de formación de serotonina en el cerebro depende de la concentración de triptófano en sangre, la cual en general se mantiene constante en diversas circunstancias, aunque puede cambiar.

El aumento de la velocidad de liberación del neurotransmisor incrementa el flujo a través de la vía de síntesis y viceversa, debido a la existencia de receptores

reguladores en las membranas presinápticas, y aumenta la actividad de la triptófano 5-monooxigenasa posiblemente a través de AMPc y de la proteína quinasa dependiente de éste; la triptófano 5-monooxigenasa tiene una vida media de unas dos horas.

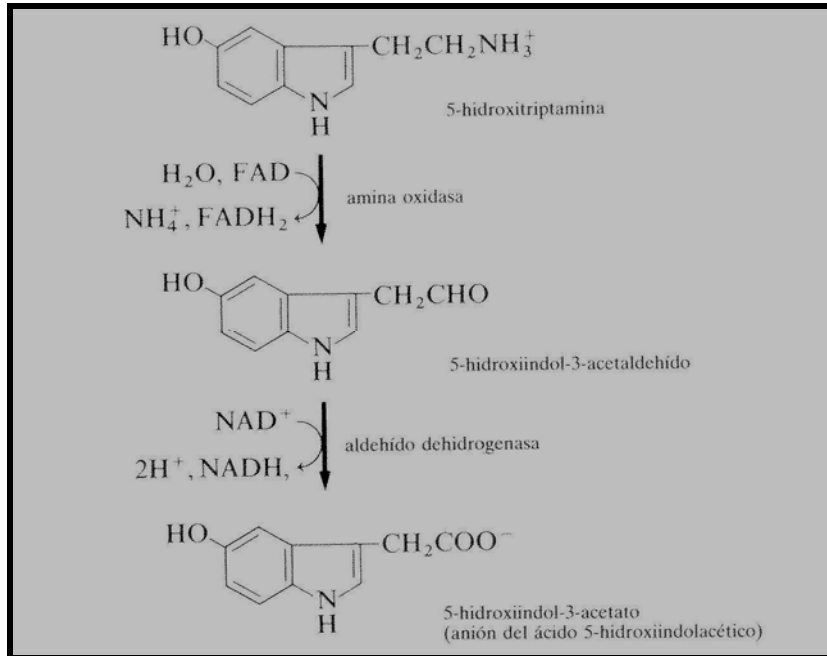


Figura 10.2: Vía de degradación de la 5-hidroxitriptamina. (NEWSHOLME et al., 1987).

Con respecto al catabolismo de la serotonina, se degrada por la acción secuencial de amina oxidasa y aldehído deshidrogenasa, a ácido 5-hidroxiindolacético; aunque ésta es, probablemente, la ruta principal, también puede ocurrir la metilación de la amina o sus derivados, así como la conversión a 5-hidroxitriptófano-*O*-sulfato en una reacción que requiere 3-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato y una enzima sulfotransferasa; la sulfatación de la amina causa una pérdida de la actividad biológica y promueve su excreción; además del cerebro, el hígado, las plaquetas y las células endoteliales de los capilares del pulmón, tienen actividades altas de las enzimas metabolizantes.

La 5-hidroxitriptamina, mediante dos reacciones catalizadas por 5-hidroxitriptamina N-acetiltransferasa e hidroxindol metiltransferasa respectivamente, se convierte en N-acetil 5-metoxi-triptamina, melatonina, sobre todo, como hemos dicho, en los pinealocitos.

Debido a que en el cerebro las reacciones implicadas en la formación de algunos neurotransmisores no se pueden saturar con el sustrato-vía, el paso generador de flujo para su formación tiene que existir en otros tejidos y puede ser el transporte de aminoácidos u otros precursores a través de las células absortivas del intestino o el suministro del precursor en la dieta; en este último caso, las manipulaciones dietéticas pueden ser capaces de modificar la concentración de neurotransmisores en el sistema nervioso central e influir así en la conducta.

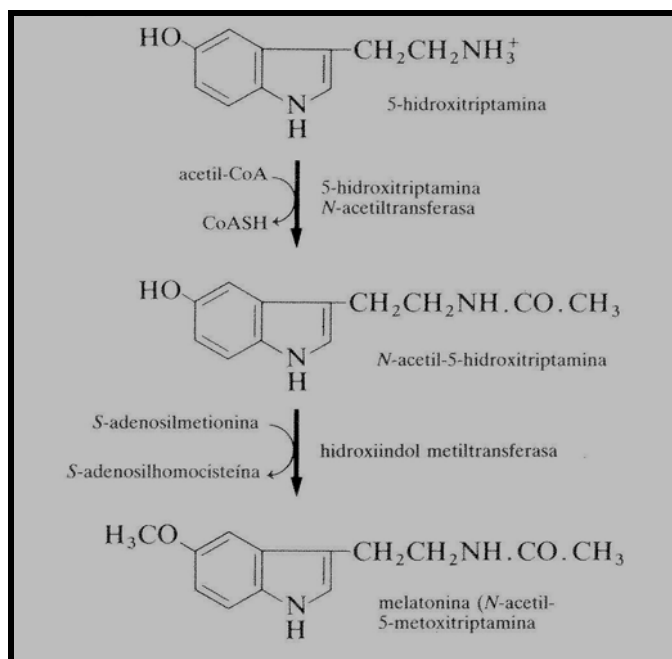


Figura 10.3: Vía de síntesis de *N*-acetil-5-metoxitriptamina (melatonina), a partir de 5-hidroxitriptamina (serotonina). (NEWSHOLME et al., 1987).

Con referencia al triptófano y la formación de 5-hidroxitriptamina en neuronas serotoninérgicas, se sabe que un aumento en la cantidad del aminoácido en la dieta puede incrementar la concentración de serotonina en el cerebro; dietas bajas en triptófano pueden hacer lo contrario y en aquellas en las que el maíz, particularmente bajo en este nutriente, es la principal fuente de proteína, la concentración del neurotransmisor en el cerebro puede estar por debajo de lo normal.

Dada la importancia de la 5-hidroxitriptamina en la formación de melatonina y su implicación en la liberación de hormonas hipofisarias, en la sensibilidad dolorosa, el humor y la ingestión de alimento, existe un considerable interés en la posibilidad de que simples manipulaciones dietéticas puedan influir en estas actividades controladas centralmente.

La administración de triptófano puede ser importante en el tratamiento del insomnio o de la depresión, pero al ser metabolizado en el hígado, debería acompañarse de un inhibidor de la triptófano 2,3-dioxigenasa como podría ser el ácido nicotínico; por medio de este enfoque se consiguieron éxitos en el tratamiento de la depresión y el dolor crónico.

Como habíamos dicho, la concentración de triptófano en sangre en general se mantiene constante en diversas circunstancias, pero puede cambiar, afectando el control de la concentración en las terminaciones nerviosas presinápticas; sabemos que una proporción considerable de triptófano en la sangre va unida a la albúmina, pero es la concentración libre la que dirige la velocidad de entrada en la neurona; entre los factores que favorecen este aumento de concentración podemos citar varios compuestos como por ejemplo otros aminoácidos, ácidos grasos de cadena larga, ciertos fármacos, que desplazan al triptófano de sus sitios de unión sobre la albúmina.

También los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) se transportan dentro de la neurona con los mismos portadores que transportan los aminoácidos aromáticos, incluyendo el triptófano; nos referimos al sistema L, compartido además por fenilalanina, metionina y tirosina; por tanto, una disminución en la concentración de los de cadena ramificada respecto de los aromáticos favorecerá la entrada de estos últimos en las neuronas cerebrales, pudiendo producir un aumento en la concentración de aminas biogénicas, entre ellas 5-hidroxitriptamina en la neurona presináptica.

Tal explicación se ha propuesto para justificar el coma que caracteriza el mal funcionamiento del hígado, coma hepático, en que se encuentra afectada la velocidad metabólica de los aminoácidos aromáticos, mientras que, el de los de cadena ramificada que tiene lugar en el músculo, permanece sin cambio; otras situaciones que se sabe facilitan el sueño o producen sensación de fatiga, pueden deberse a cambios en el cociente de concentración, como es el caso de la fatiga que sigue a una actividad física constante, que aumenta la velocidad de utilización de aminoácidos de cadena ramificada mediante el músculo, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas con relación a la de los aromáticos; dichos cambios fueron comprobados después de carreras de cien kilómetros.

De modo similar, la insulina aumenta la captación de aminoácidos de cadena ramificada por el músculo, pero no tiene un efecto directo sobre la del triptófano por el hígado, de modo que el efecto agudo de esta hormona sería disminuir el cociente de concentración aminoácido de cadena ramificada/aminoácido aromático; si a la vez, la concentración de serotonina en el cerebro está elevada, puede justificarse el fenómeno del sopor postprandial.

El consumo de bebidas que contienen carbohidratos al final de la tarde, causará un aumento de la concentración plasmática de insulina y puede cambiar la proporción de aminoácidos para producir alta concentración neuronal de 5-hidroxitriptamina y, en consecuencia de N-acetil 5-metoxi-triptamina, y estimular el sueño; una combinación de triptófano, presente por ejemplo en el pescado, en la cena, y bebidas que contienen glúcidos puede ser particularmente provechosa para los niños y jóvenes, y por extensión para cualquier edad, especialmente pacientes que padecen de ligero insomnio.

En cambio, los alimentos que contienen tiramina, producto de descarboxilación de la tiroxina, y que son el queso, chocolate, agrios, mermelada y vino tinto, causan la liberación de aminas como la 5-hidroxitriptamina desde las terminaciones nerviosas y plaquetas; en personas tratadas contra la depresión con fármacos que reducen la velocidad de degradación de las monoaminas, pueden iniciar la secuencia de acontecimientos que producen la migraña, debido a la vasoconstricción capilar y la agregación plaquetaria; esta llamada teoría monoaminérgica de la depresión en su forma más simple, no proporciona explicaciones suficientes, pero la manipulación farmacológica de la transmisión monoaminérgica continúa siendo el método terapéutico más satisfactorio.

Algunos datos indirectos sobre la regulación de la síntesis de serotonina por el receptor presináptico relacionan la dietilamida del ácido D-lisérgico (LSD), que es un bloqueante del receptor de este neurotransmisor, con la reducción del flujo a través de esta vía; en 1953 Gaddum observó que actuaba como un antagonista de la sustancia en tejidos periféricos y propuso que sus efectos centrales podrían ser similares; pocos años

después se demostró la presencia del neurotransmisor en el encéfalo, que a pesar de su importancia representa el 1% de la cantidad total del organismo. (RANG et al., 2004).

En el contexto del recambio proteico, los datos, algunos de los cuales ya habíamos comentado, indican que el organismo adulto cataboliza y repone 3-6 g de proteína por kilogramo de peso corporal por día y en los niños en edad de crecimiento, es más intenso, sobre todo en niños y adolescentes que se recuperan de una severa malnutrición; éstos incrementan rápidamente la proporción de proteínas, sintetizando de dos a tres veces más prótidos por día que el incremento neto.

El triptófano, como aminoácido esencial, además de su importante papel en el tema que nos ocupa, interviene en procesos donde las proteínas son fundamentales; como respuesta al trauma grave, ocasionado por una quemadura o cirugía, se produce un incremento en el catabolismo neto de las proteínas tisulares que puede alcanzar en diez días el 6-7% del contenido total del organismo; en el caso de un reposo prolongado en cama se produce también una pérdida considerable de proteínas porque los músculos que no permanecen activos, sin el estímulo del ejercicio, no concretan el recambio en forma adecuada. (BENDER, 2002).

La pérdida de proteínas está mediada por el cortisol, que se segrega como respuesta al estrés, y por las citoquinas, que son segregadas en respuesta al trauma; esto se produce a través de mecanismos que comprenden en primer lugar, la formación de triptófano dioxigenasa y tirosina transaminasa que ocasionan una reducción en las reservas de los tejidos, de estos dos aminoácidos, dejando una mezcla no equilibrada de aminoácidos que no pueden ser disponibles para formar proteínas.

En segundo lugar en respuesta a la acción de las citoquinas, se produce un incremento del ritmo metabólico que a su vez favorece el aumento de la velocidad de utilización de los aminoácidos como combustibles metabólicos, reduciendo también las fuentes disponibles para la síntesis proteica; por último, una variedad de proteínas plasmáticas sintetizadas a gran velocidad como respuesta a la acción de las citoquinas (las llamadas proteínas de fase aguda), ricas en cisteína y treonina, aumentan el consumo de estos aminoácidos, causando la reducción de la disponibilidad para la síntesis proteica; la convalecencia necesita, por lo tanto, un balance proteico positivo y una ingesta rica que además de cubrir los requerimientos básicos, compense las pérdidas debidas a la enfermedad y a la hospitalización.

En condiciones normales, el triptófano de la dieta y, en menor proporción el que sintetiza la microbiota intestinal, se metaboliza y está potencialmente disponible para la síntesis de niacina, excepción hecha del que se destina a la síntesis proteica y concretamente, a la síntesis de la 5-hidroxitriptamina, amina biológica que además representa el origen de la melatonina; la niacina o ácido nicotínico no se considera una vitamina ya que el organismo la sintetiza a partir de triptófano y, sólo cuando el aminoácido no se incorpora, pasa a ser esencial; está presente en el hígado, carnes magras, pescado, lácteos, cereales y legumbres; el NAD se forma en una vía menor del catabolismo del triptófano, estimándose que se produce un miligramo por cada 60 mg de aminoácido metabolizado; la nicotinamida forma parte del NAD y del NADP.

En el ser humano la deficiencia de triptófano o de niacina causa pelagra, que comienza con debilidad, lasitud, anorexia e indigestión y continúa con dermatitis, diarrea y síntomas nerviosos; la dermatitis aparece característicamente sobre las partes

del cuerpo expuestas a la luz solar, calor o traumas leves; los síntomas nerviosos son irritabilidad, dolor de cabeza, insomnio, pérdida de la memoria e inestabilidad emocional; si no se trata puede ser fatal.

En el siglo XIX el consumo de maíz, cereal introducido desde el nuevo mundo, pobre en triptófano y en niacina formada, aumenta considerablemente en Europa, sobre todo en el sur, también en el norte y sur de África y en el sur de los Estados Unidos y comienzan a registrarse los primeros casos de pelagra; los problemas psíquicos que causa se parecen a la esquizofrenia y a las depresiones orgánicas, pero se diferencian en que alternan períodos de lucidez y de demencia, que además se asocian a la falta de síntesis del neurotransmisor serotonina, más que a la niacina *per se*.

Entre las 87000 personas que murieron de pelagra en Estados Unidos en la primera mitad del siglo XX, dos de cada tres eran mujeres y registros posteriores de brotes individuales de la enfermedad, allí y en otros países, muestran una proporción similar en cuanto a la distribución por sexo; esto bien podría ser el resultado de la inhibición de la quinureninasa y el deterioro de la actividad de la quinurenina hidroxilasa mediante metabolitos de los estrógenos, que afecta por tanto la síntesis de NAD a partir del triptófano.

Por otra parte, es útil destacar que a pesar de la etiología nutricional de la pelagra, que se evita con la ingestión de triptófano y de niacina, factores adicionales que incluyen la deficiencia de riboflavina (y con esto un deterioro de la actividad de la quinurenina hidroxilasa) o de vitamina B₆ (que causa el deterioro de la quinureninasa), pueden ser importantes cuando ingestas de triptófano y niacina son sólo ligeramente adecuadas.

Excepcionalmente se producen enfermedades genéticas asociadas con el desarrollo de la pelagra, a pesar de una ingesta aparentemente adecuada tanto de triptófano como de niacina, se la llama pelagra no nutricional y todas ellas son deficiencias del metabolismo del triptófano; esto sugiere que la síntesis endógena a partir del triptófano es la fuente más importante de NAD; en muchos casos los signos de pelagra se resuelven con suplementos de niacina relativamente altos.

La enfermedad de Hartnup es una condición genética muy poco frecuente en la cual hay un defecto en el mecanismo del transporte de membrana para el triptófano y otros grandes aminoácidos neutros; como resultado, la absorción intestinal del triptófano libre se deteriora, aunque la del dipéptido es normal; hay una pérdida urinaria considerable de éste y otros aminoácidos como resultado de un fallo en la reabsorción normal en los túbulos renales (aminoaciduria renal); a éstos se suman otros signos neurológicos que pueden ser atribuidos a un déficit de triptófano para la síntesis de 5-hidroxitriptamina en el sistema nervioso central, y los pacientes demuestran signos clínicos de pelagra que responden a la administración de niacina.

11-Ingestión de estimulantes, café, té y chocolate, bebidas alcohólicas, tabaco, drogas y fármacos, durante las horas de actividad y descanso; trastornos alimentarios que afectan la coordinación vigilia-sueño.

Históricamente, la ingestión de alimentos ha estado ligada a diversos objetivos, el primero de los cuales es la nutrición a través de una dieta equilibrada que permita satisfacer los requerimientos energéticos y nutritivos que cualquier individuo necesita; también tendremos en consideración que los seres humanos apreciamos en los alimentos sabores y texturas, colores y presentación.

En la actualidad la ciencia de la nutrición se plantea nuevos retos, ya que existen suficientes evidencias derivadas de estudios epidemiológicos y clínicos, realizados en humanos y en animales de experimentación, para considerar que la ingestión de ciertos alimentos puede reducir el riesgo de padecer determinadas enfermedades crónicas y degenerativas, algunas de las cuales constituyen las principales causas de muerte en los países desarrollados (MATAIX, 2002).

Si bien la influencia de la dieta sobre el estado de salud es un hecho aceptado desde siglos, el concepto de alimentos saludables o funcionales que comenzó a utilizarse hace algunas décadas, surgió como consecuencia de descubrimientos científicos y avances biotecnológicos relacionados con el aumento de la calidad de vida y sin descuidar la preocupación por reducir el gasto sanitario.

Se suman a estos aspectos lo que se conoce bajo el término genérico de sustancias estimulantes, generalmente bebidas, elaboradas a partir del té, café y cacao, y las bebidas alcohólicas fermentadas y destiladas; su consumo, que afecta a personas de todas las edades y de ambos sexos, está relacionado en una gran proporción con actitudes culturales más que con objetivos nutricionales.

Los estimulantes reciben este nombre porque contienen alcaloides del grupo de la metilxantina, Teofilina (metilxantina), Teobromina (dimetilxantina) y Cafeína (trimetilxantina), de las cuales la más activa desde el punto de vista de la estimulación del sistema nervioso central es la cafeína.

Un mecanismo de acción de las bases xánticas citadas es a través de la inhibición de fosfodiesterasas, aumentando así los niveles de AMPc, el cual es el responsable de muchos o de todos los efectos atribuidos a aquellas, sobre el sistema nervioso, músculo esquelético y cardíaco, diuresis, glucogenólisis y lipólisis; son también antagonistas de muchos de los efectos de la adenosina, nucleósido libre en el citosol, al actuar tanto en los receptores A₁ como en los A₂.

Los efectos son cuantitativamente diferentes sobre los mencionados sistemas y vías metabólicas, y así, la cafeína es más estimulante del sistema nervioso, mientras que la teofilina estimula la contracción del miocardio aumentando el gasto cardíaco, aunque a la vez, por estimulación vagal, tiende a causar bradicardia.

Muchos jóvenes corredores de maratón que deben cubrir grandes distancias, tienen como práctica habitual beber café solo, muy cargado, una hora antes de la carrera; la cafeína estimula la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, aunque durante el ejercicio sostenido se movilizan lentamente estos sustratos; el efecto del estimulante se produce a través de la inhibición de la fosfodiesterasa, manteniendo altos los niveles de AMPc (NEWSHOLME, 1987).

En las bebidas de consumo habitual, las cantidades de dichas sustancias en mg/100 ml son las siguientes:

	Teofilina	Teobromina	Cafeína
Taza de café	-	-	60-85
Taza de té	1	2	30-50
Taza de cacao	-	230-270	6-40
Bebida de cola	-	-	35-45

El contenido en cafeína del té es el mismo que el del café cuando se expresa en sustancia seca, pero menos en la infusión correspondiente, dado que se necesita una cantidad menor del producto para su elaboración; el valor nutricional de esta bebida puede considerarse nulo aunque contiene una apreciable cantidad de sustancias antioxidantes; un posible efecto adverso es el insomnio que puede provocar la cafeína que contiene; la bebida preparada con los frutos de cola contiene una proporción de cafeína algo mayor.

De las infusiones o tisanas elaboradas con hojas, semillas, frutas y otras partes de plantas diversas, como son la manzanilla, la menta, la tila y la valeriana, se han hecho, a través del tiempo, muchas afirmaciones sobre sus propiedades saludables y medicinales; en la actualidad no parecen tener suficiente sustentación y se han descrito en cambio, efectos tóxicos asociados con algunas ampliamente consumidas como es el caso de las dos primeras.

La generalización del consumo del café en Europa comienza en Inglaterra en el siglo XII, aunque este país lo sustituye por el té en el siglo XVIII, y continúa siendo en la Europa Continental y Estados Unidos de América, la bebida estimulante predilecta.

Su valor nutricional es similar al del té, aunque contiene una importante proporción de potasio (66mg/100ml) y además, el proceso de torrefacción conduce a la formación de ácido nicotínico; contiene también antioxidantes de tipo polifenólico, especialmente el ácido cafeico, pero las cantidades, así como la capacidad antioxidante, son bastante menores que en el té.

Los estudios epidemiológicos muestran que el consumo esporádico de café es capaz de generar, a corto plazo, diversos efectos como el aumento ligero de la presión sanguínea, de los niveles de renina y catecolaminas plasmáticas, de secreción ácida gástrica y de ácidos grasos libres; pero se ha visto, sin embargo, que estos efectos desaparecen cuando el consumo es habitual.

Además de elevar el estado de alerta mental y reducir la fatiga y la somnolencia, puede provocar insomnio debido a la cafeína y ser la causa, según se ha descrito, de la aparición de arritmias en personas susceptibles a esta sustancia; por el contrario, puede

que ejerza una acción broncodilatadora en jóvenes con asma, ya que relaja el músculo liso, y prevenir la hipertensión postprandial en la vejez; favorece la diuresis por el incremento de filtración glomerular y la disminución de reabsorción tubular, aumentando el volumen urinario.

El cacao, que se obtiene de las semillas del fruto del árbol *Theobroma cacao*, originario de Centroamérica y cultivado sobre todo por los aztecas de Méjico, fue introducido en Europa posteriormente a los viajes realizados durante el siglo XVI, y ampliamente aceptado; la bebida “chocolate” se extendió a Italia, Holanda y Francia, y posteriormente a Inglaterra, aunque debido a su elevado coste, el consumo quedaba reducido a las clases sociales altas.

El fruto de partida contiene materia grasa, lo que se conoce como manteca de cacao, entre 8-20%, y el polvo de cacao, componente básico de los productos derivados, que suele incorporar una importante proporción de azúcar, aromatizante de vainilla o canela y la lecitina como agente humectante para favorecer la dispersabilidad, en frío y en caliente, fundamentalmente con leche.

De acuerdo con las proporciones de los citados componentes varía el valor nutricional global del producto; en la manteca de cacao predominan los ácidos palmítico, esteárico y oleico, composición de la que se deriva una buena respuesta lipídica a su consumo; y con respecto al polvo de cacao, la teobromina posee efectos semejantes a la cafeína, lo que puede conducir a insomnio e hiperactividad, sobre todo en niños.

Asimismo se han descrito efectos similares a la liberación de histamina por consumo de chocolate, porque aunque no están presentes en éste ni en el cacao en cantidades detectables, por descarboxilación de fenilalanina se produce feniletamina en niveles de hasta 10mg/l, la cual provoca goteo nasal, erupción en cara y cuello, dolor de cabeza y hasta palpitaciones cardíacas excesivas; la feniletamina se metaboliza por la monoamino oxidasa, de aquí que haya que tener precaución en personas con administración de fármacos inhibidores de la enzima (IMAOs).

Con productos sucedáneos del cacao y del café se intenta evitar la teobromina y la cafeína, especialmente para su uso en productos de consumo infantil, recurriéndose a la harina de algarroba para sustituir al primero, y a los cereales (cebada y malta) o la raíz de achicoria, en el caso del café.

El valor nutricional y contenido energético de las bebidas alcohólicas varía dependiendo de las proporciones de alcohol etílico, producto de la fermentación de un azúcar a través de microorganismos que en su mayoría son levaduras, y de los azúcares, aunque las cantidades de nutrientes presentes en las mismas no justifican la consideración de un apreciable valor.

La cerveza que se consume actualmente, y que se produce básicamente a partir de la fermentación de la cebada y la adición de lúpulo, en su mayoría contiene 3-5g/100ml de etanol, aunque puede alcanzar valores de hasta 7,7g/100ml; el valor calórico en función del contenido en azúcares puede ser de 30-40Kcal/100ml; presenta bajos niveles de tiamina, riboflavina, ácido nicotínico y folatos, también de minerales.

Otros cereales como el maíz, arroz y sorgo pueden, por fermentación, originar bebidas alcohólicas de baja graduación como la cerveza; procedentes de frutas como manzana y pera, la fermentación de los zumos produce la sidra, cuya graduación alcohólica está entre la cerveza y el vino, y el contenido fenólico es alto.

En la fermentación alcohólica del zumo de uva, producto también de un proceso microbiológico que transforma el azúcar en etanol y CO₂, resultan numerosos compuestos secundarios de los que hay detectados más de seiscientos.

En la composición química de los vinos, incluidos, además de las tres variedades clásicas, el oporto y el jerez, la presencia del alcohol etílico oscila entre 9-15g/100ml; la energía que aportan en Kcal oscila entre las 66Kcal/100ml en el blanco seco y las 157Kcal/100ml en el oporto; con respecto a los minerales, podemos destacar el contenido de potasio que en los tintos y dulces puede alcanzar los 110-130mg/100ml, y el hierro, que en los vinos tinto y rosado es de 0,9 mg y 0,95 mg respectivamente, por cada 100 ml de bebida.

Comprobamos que el valor energético y el aporte de hierro son positivos, aunque no justifican su recomendación nutricional; pero por otra parte, de manera semejante a otros productos de origen vegetal, especialmente frutas y verduras, los vinos también contienen componentes antioxidantes, flavonoides y ácidos fenólicos, de creciente interés; la mayor parte se hallan en la piel u hollejos de la uva, elementos presentes en los vinos tintos más que en los rosados, y que en consecuencia son los más ricos en compuestos fenólicos.

Éstos adquieren cada día una mayor significación por los posibles efectos saludables del vino en particular, en el contexto de un consumo moderado de alcohol; a nivel aterógeno debido a la fracción fenólica, los antioxidantes en el vino tinto inhiben la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y a nivel trombógeno por el componente alcohólico, que disminuye el fibrinógeno y la agregación plaquetaria.

Los datos surgidos de lo que se llamó “la paradoja francesa” motivaron investigaciones en las cuales la población estaba constituida por personas adultas que ingerían regularmente gran cantidad de productos de charcutería y vino tinto en forma moderada, y sin embargo no se manifestaba en ellos las consecuencias negativas que se esperarían, y que hemos citado en el párrafo anterior, debido a dichos efectos.

Este efecto a través del cual el etanol podría proteger frente a la cardiopatía isquémica mediante la inhibición de la agregación plaquetaria, se debe probablemente a la inhibición del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos y, en el ser humano, la magnitud del efecto depende esencialmente del aporte dietético de grasas y por el momento no se conoce su importancia clínica.

Las bebidas destiladas, previamente fermentados los cereales o la caña de azúcar, o elaboradas a partir del vino o la sidra, están mayormente representadas por el whisky, el ron y el cognac o brandy; según el tipo de destilador y el método de maduración adquieren las propiedades organolépticas características.

No es el caso de los destilados no envejecidos, neutros, como la ginebra, el vodka y otros aguardientes, en los cuales la maduración no suele intervenir en el desarrollo de dichas características en el producto final; se elaboran a partir de cualquier

f fuente vegetal, sobre todo cereales, también patatas, melaza, o incluso como curiosidad se puede indicar los obtenidos de desechos de piña o alcachofa, lactosuero, etc.

Con respecto a los licores, preparados con jarabes o frutas maceradas en aguardiente, utilizan destilados, lo que indica que la graduación alcohólica no es baja; las cremas de licores, similares a los mismos, incorporan además de whisky, ron o cognac, ingredientes como grasa láctea (15%), caseinato sódico (5%) y azúcar (20%), emulsionantes, aromatizantes y colorantes.

El grado alcohólico de todas estas bebidas varía en un amplio rango, desde niveles del 4% V/V (volumen/volumen) en las fermentadas, hasta alrededor de 23% en los licores, 37,5-40% en las bebidas destiladas y 43% en los anises; el contenido alcohólico expresado en grados Gay Lussac, o porcentaje de alcohol de la bebida, indica que un vino de 12°B, por cada 100 ml de la bebida, contiene 12 ml de alcohol.

En cuanto al valor energético, está prácticamente determinado por el alcohol y los posibles azúcares que pueda incluir, e independientemente de los aspectos saludables o toxicológicos de las bebidas alcohólicas, pueden representar un apreciable aporte para las necesidades energéticas del individuo medio; en algunos países, el etanol proporciona hasta el 10% del requerimiento diario de energía.

Completamos estos datos mencionando las 260Kcal/100ml provenientes del consumo de los anises, 268Kcal/100ml de los licores y por último las bebidas destiladas que proporcionan 210-224Kcal/100ml; se considera que la ración media de las bebidas fermentadas es de 100-160 ml, y la de los vinos de postre, licores y bebidas destiladas, de 70 ml; otros trabajos sugieren que el límite ha de ser más bajo, sobre todo en mujeres.

Los estudios realizados en España acerca de la evolución del consumo de vino y cerveza entre 1965 y 1991, publicados por VARELA et al. en 1995, “Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación”, evidencian que el primero de los productos, a partir de 1981, sufre un importante descenso de alrededor del 50% en gramos *per capita* /día desde 120 a 60, mientras que en el segundo se percibe un leve aumento que no superaría los 40 gramos diarios por persona.

De todas maneras es uno de los países de Europa más consumidores de etanol actualmente; por otra parte, en la sociedad actual, el consumo de vino en la mesa diaria ya no se acostumbra, pero sí “la copa” de bebidas de más o menos graduación, con frecuencia destiladas, los fines de semana.

La pequeña proporción de etanol que no se metaboliza (5-10%) se excreta intacta por la orina y el aire espirado; esta fracción proporciona la base para el cálculo de su concentración mediante mediciones en el aliento y la orina; el cociente entre las concentraciones en la sangre aire alveolar, medida al final de una espiración profunda, es relativamente constante, de forma que 80mg/100ml de etanol en sangre equivalen a 35µg/100ml en el aire espirado, lo que justifica la prueba del análisis del aliento; la concentración urinaria es más variable y su determinación no permite establecer la concentración sanguínea con tanta precisión.

Son varios los componentes tóxicos presentes en este tipo de bebidas; el metanol se genera como producto secundario de la fermentación alcohólica y de la hidrólisis

parcial de las pectinas provenientes del fruto, aunque es muy escaso, aumentando su concentración en las bebidas destiladas dada la naturaleza volátil del mismo; en el caso de bebidas procedentes de cereales como cerveza y las correspondientes bebidas destiladas, los niveles de alcohol metílico son menores, por tener un contenido en pectina mucho más reducido que el de las frutas.

En los casos extremos de una respuesta toxicológica puede llegar a provocar ceguera por daño en la retina debido al metanol y, más concretamente al formaldehído y al ácido fórmico; no se produce por la ingestión de bebida alcohólica de composición normal, sino por bebidas a las que fraudulentamente se adicionó el alcohol metílico para aumentar así su graduación alcohólica.

La fermentación microbiana con producción de etanol se produce continuamente en el intestino grueso de los mamíferos y se metaboliza en el hígado del mismo modo que el alcohol de la dieta; los herbívoros producen cantidades particularmente grandes de etanol por ser cuantitativamente importante en ellos la fermentación en este órgano; el hígado de caballo contiene una concentración tan grande de alcohol deshidrogenasa que este tejido se emplea como fuente para la purificación de la enzima.

Esta fuente de etanol constituye en el ser humano cerca de 3 g diarios y da lugar a una concentración en sangre portal del orden de 0,5 mM; de todas maneras, esta cantidad es insignificante si se compara con la cantidad de etanol que se ingiere con las bebidas alcohólicas; un poco de whisky o de jerez puede (sobre todo en un estómago vacío), aumentar la concentración sanguínea de etanol a 2-4 mM. (NEWSHOLME et al., 1987).

Aunque la etapa limitante del metabolismo del etanol en condiciones normales es su velocidad de absorción intestinal, cuando se ingiere una cantidad grande de etanol, su concentración sanguínea puede acercarse a la necesaria para saturar las enzimas que en el hígado actúan sobre él.

La mayor parte del alcohol absorbido (etanol), llega al hígado y se oxida a acetaldehído en una reacción catalizada por tres enzimas o sistemas enzimáticos: una de ellas es la alcohol deshidrogenasa que habíamos citado; una segunda enzima es la oxidasa conocida como sistema microsomal oxidante de etanol, que implica en la reacción un citocromo similar o idéntico al P-450 que actúa también en la inactivación o desintoxicación de muchas drogas; el etanol podría competir por tanto con diversas drogas por esta enzima, lo que explicaría el hecho de que la ingesta de etanol puede aumentar la concentración circulante de muchas drogas, hasta el punto que éstas llegarían a alcanzar niveles tóxicos; la restante enzima es la catalasa, que además de catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno, actúa en la oxidación de alcoholes como etanol y metanol.

El considerable interés en los diversos efectos de la ingestión de etanol es debido a las evidencias disponibles respecto no sólo del propio alcohol sino también de sus metabolitos; la toxicidad del acetaldehído es conocida desde hace años, pero se sucedieron las demostraciones sobre su implicación en los efectos fisiológicos y clínicos del etanol.

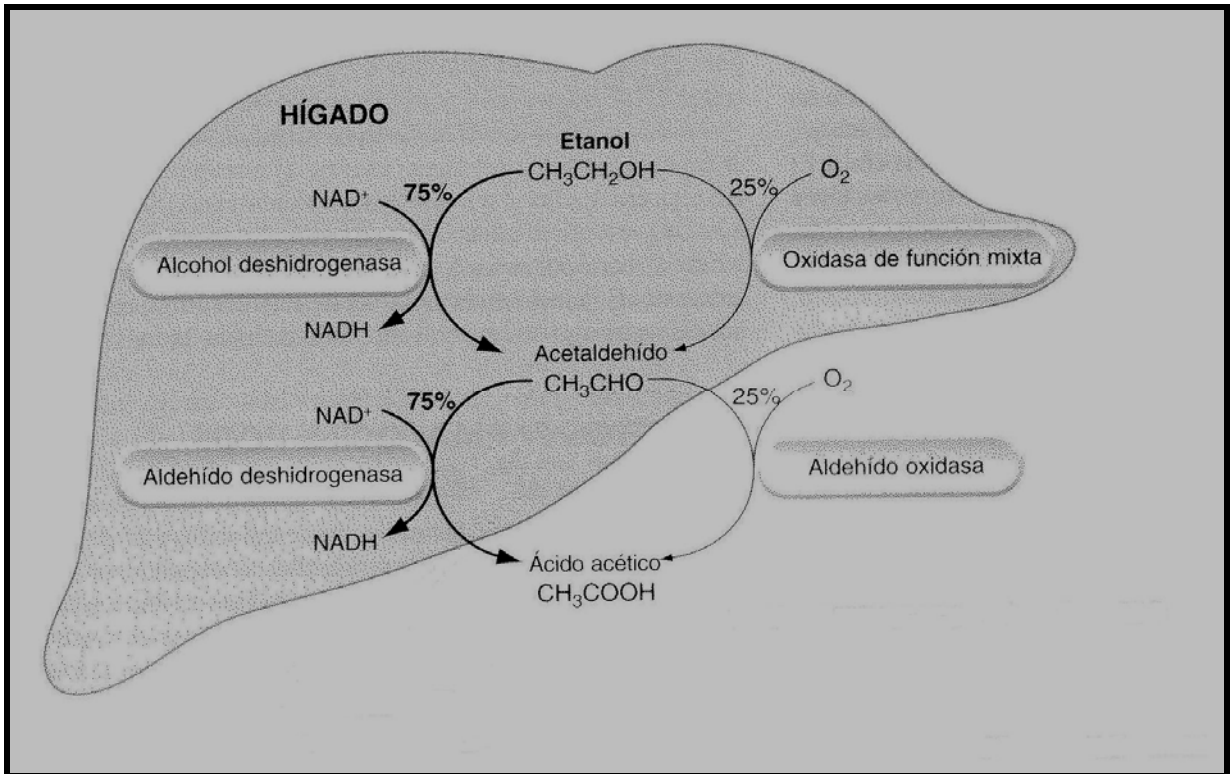


Figura 11.1: Metabolismo del etanol. (RANG, 2004).

Después de 24 horas de ayuno la gluconeogénesis hepática es vital para producir glucosa y mantener su nivel en sangre, pero el etanol es un inhibidor potente de esta vía y este efecto podría contribuir a la hipoglucemia, presente habitualmente en consumidores de alcohol, que además suelen comer poco o nada en estas condiciones.

El acetaldéhidido inhibe la fosforilación oxidativa (mecanismo de síntesis de ATP) mitocondrial, por lo que la relación de concentraciones ATP/ADP en mitocondria y citosol pueden disminuir, provocando una inhibición adicional de la gluconeogénesis y una estimulación de la glucólisis.

La hipoglucemia puede acentuarse por la disminución en la velocidad de liberación de ácidos grasos en el ayuno, provocada a través del alcohol, por una reducción de la capacidad de secreción de algunas hormonas implicadas en el control de la lipólisis (cortisol, hormona de crecimiento, etc).

Dado que el etanol se absorbe rápidamente y en cantidad apreciable a partir del estómago y el metabolismo hepático se caracteriza por una cinética de saturación con concentraciones de etanol muy bajas, la fracción que se va eliminando disminuye a medida que asciende la concentración que llega al hígado; en consecuencia, si la absorción de etanol es rápida y la concentración en la vena porta elevada, una fracción mucho mayor pasará a la circulación sistémica; esta es una de las razones por las que el consumo de alcohol con el estómago vacío produce un efecto farmacológico mucho mayor.

Una de las consecuencias del consumo continuado y abundante de etanol, es la deposición del excedente de triacilglicéridos en el hígado y a medida que se desarrolla lo que se conoce como “hígado graso” disminuye la cantidad de retículo endoplasmático

en los hepatocitos, sobre todo el rugoso que interviene en la síntesis de proteínas y, además, se dañan las mitocondrias.

La oxidación de etanol en el hígado aumenta la concentración de acetil-CoA y ésta puede inhibir la oxidación de ácidos grasos y, a través del excedente, convertirse el sobrante de la misma en ácidos grasos, ya que sobrepasaría las necesidades energéticas del hígado; el daño celular puede causarse por elevación de la concentración de acetaldehído en la célula hepática; se produce una respuesta inflamatoria con infiltración de linfocitos y activación del sistema inmune; la falta de tratamiento de desintoxicación, o si el mismo es insuficiente, se produce la formación de tejido fibroso y la reducción de la cantidad de hígado funcional.

Desde el punto de vista fisiológico y a través de complejos mecanismos metabólicos, el consumo en exceso de etanol produce alteraciones de la función gonadal que se manifiestan a nivel tisular, funcional y endocrinológico en ambos sexos; se ha propuesto que el alcoholismo es la causa más común de impotencia no funcional y de esterilidad en Estados Unidos en las últimas décadas.

La obra de Shakespeare evidencia que el escritor conocía los efectos del etanol en la función gonadal, ya que en Macbeth se produce un diálogo acerca de la bebida "...la lujuria, señor, la provoca y no la provoca, provoca el deseo pero aleja la práctica"...; mucho tiempo después la bioquímica resuelve las observaciones del personaje, explicando que un descenso de la concentración plasmática de testosterona a causa del consumo prolongado de etanol, podría ser responsable de la incapacidad de ejercer la sexualidad; al mismo tiempo, la reducción de la inhibición de la hipófisis por la nombrada hormona sexual masculina, provoca un aumento de la velocidad de secreción y, en consecuencia, de concentración sanguínea, de la hormona gonadotrópica luteinizante que aumentaría el grado de excitación sexual en el hombre, según evidencias.

La incidencia del etanol en el metabolismo de las catecolaminas, neurotransmisores que desde la médula adrenal se liberan a la sangre como hormonas (adrenalina y noradrenalina) y que desde el punto de vista circadiano alcanzan sus niveles más altos durante la vigilia, se produce a partir del acetaldehído que se forma a partir del alcohol durante su metabolismo hepático.

Las aminas se degradan por una serie de reacciones enzimáticas, en las que interviene la alcohol deshidrogenasa junto a otras enzimas que se han encontrado en el tejido nervioso, hígado, intestino y riñón; algunos productos de degradación de las catecolaminas, de importancia clínica, aparecen en el líquido cefalorraquídeo, sangre y orina, donde la medida de sus concentraciones puede indicar cambios en la velocidad de los neurotransmisores individuales.

En los mecanismos bioquímicos responsables de los efectos neurológicos del etanol, sean éstos agudos o crónicos, se hallan implicadas las aminas biogénicas (dopamina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina), según los avances en los conocimientos de la bioquímica cerebral y del comportamiento.

Entre los efectos del primer grupo citamos la estimulación o euforia, reducción o eliminación de la inhibición, aumento de la sexualidad y la agresividad, y la acción antidepressiva, aunque afecta la visión, la coordinación motora e incrementa el tiempo de

reacción; y los crónicos como la tolerancia, la dependencia física, la alteración del sueño y el daño cerebral.

La controversia acerca de si la causa de los citados efectos neurológicos es el mismo etanol o el acetaldehído, surgida de los diversos trabajos de investigación, ha dado lugar a diferentes hipótesis para explicarlos; con referencia a los de tipo agudo una de las primeras se refiere a que el etanol es una molécula pequeña, capaz de penetrar en la membrana plasmática, alterar la disposición estructural de los fosfolípidos, interfiriendo en procesos como la entrada en las terminaciones nerviosas de iones calcio, implicados en el control de la velocidad de liberación de neurotransmisores en la sinapsis; la disminución de la velocidad aludida sería responsable en ciertas neuronas de los efectos agudos.

Por su parte el acetaldehído puede reaccionar con aminas biógenas formando compuestos parecidos a los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos de las plantas; la dopamina y el acetaldehído pueden condensarse a temperatura ambiente y pH 7.0 formando salsolinol; el alcaloide salsolidina es el derivado dimetoxilado de este producto, existiendo alcaloides mucho más complejos como la morfina, que tienen una actividad farmacológica profunda y muestran la misma estructura cíclica; se ha demostrado que las tetrahidroisoquinolinas inhiben algunas enzimas del metabolismo de aminas, por lo que podrían modificar el metabolismo de aminas en el cerebro.

El efecto adverso para el desarrollo fetal del consumo de etanol durante el embarazo se constató a principios de la década de 1970, cuando se acuñó el término de *síndrome alcohólico fetal* (SAF) o *fetopatía alcohólica* que se manifiesta por un desarrollo facial anormal, disminución del perímetro craneal, retraso del crecimiento, retraso mental y trastornos de la conducta a menudo en forma de hiperactividad y dificultad para la integración social, y otras anomalías anatómicas que pueden ser más o menos graves.

El SAF afecta a 3 de cada 1000 nacidos vivos y al 30% de los hijos de madres alcohólicas; no existe un período crítico durante la gestación asociado a unas mayores probabilidades de que se produzca, aunque en un estudio se observó una correlación entre la incidencia de este síndrome y el consumo de alcohol en etapas muy precoces del embarazo, incluso antes del mismo, lo que implica que no sólo debe recomendarse a las mujeres gestantes que no consuman grandes cantidades, sino también a las que probablemente puedan quedarse embarazadas.

El tabaco, *Nicotiana tabacum*, originaria de América, sorprendió a los primeros europeos que, en aquellas tierras, observaban a los aborígenes, hombres y mujeres, que fumaban y masticaban sus hojas; recibe este nombre por Jean Nicot, embajador francés en Portugal, quien presentó semillas al rey francés después de que los nativos sudamericanos le convencieran de la utilidad médica del humo del tabaco.

Cuando las hojas están “maduras” tienen un color verde amarillento, olor desagradable y sabor amargo, pero ya secas sus caracteres organolépticos se modifican, adquiriendo un color pardo amarillento, dependiendo de la variedad vegetal; contienen, en estas condiciones, un 22% de cenizas (sales inorgánicas), y compuestos orgánicos entre los que se halla el principio activo, la nicotina, un alcaloide sumamente tóxico, cuya proporción varía según las variedades y el método empleado en su elaboración.

Luego de cortadas, desecadas y fermentadas (en seco) se seleccionan las de mejor calidad para la fabricación de cigarrillos “puros”; las variedades comerciales son el tabaco rubio, de color claro y aroma suave, y el tabaco negro, pardo oscuro y aroma fuerte y acre, que se utilizan en la fabricación de cigarrillos y picadura para pipas. (BIASIOLI et al., 1984).

Un cigarrillo medio contiene alrededor de 0,8 g de tabaco y 9-17 mg de nicotina, de la que el fumador absorbe normalmente el 10%, variando de acuerdo con los hábitos y el tipo de producto; la absorción pulmonar es rápida y accede por vía circulatoria al SNC; en el caso del humo de la pipa o los cigarrillos, que es menos ácido, es más lenta y la concentración plasmática máxima es más tardía pero persistente.

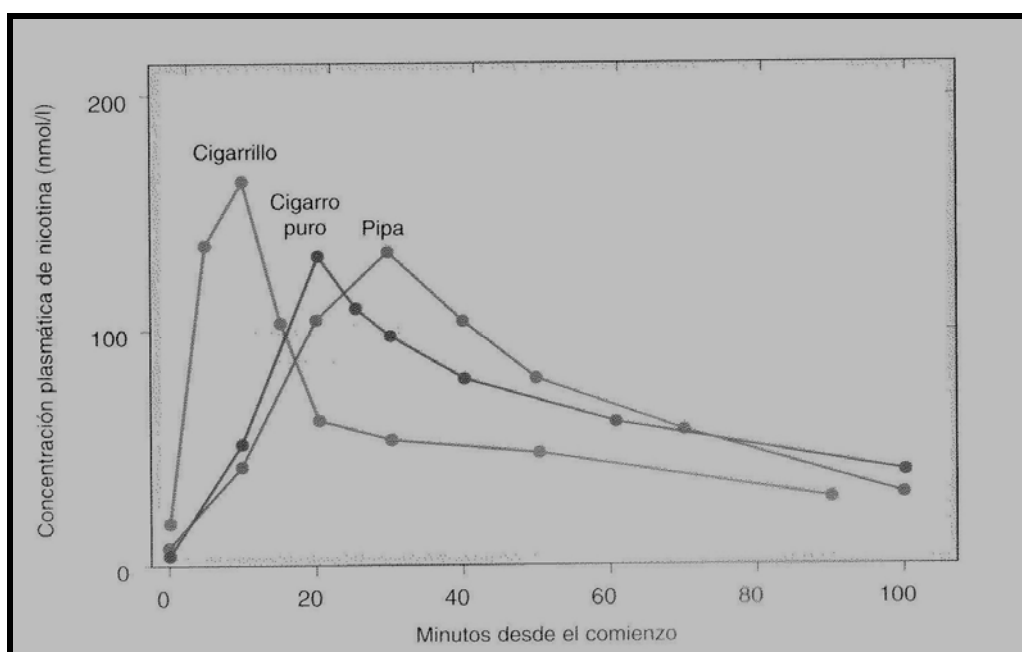


Figura 11.2: Concentración de nicotina en el plasma mientras se fuma, en fumadores habituales de cada tipo. (RANG, 2004).

La nicotina, presente también en otros vegetales, reduce la tensión psicológica, estimula el sistema nervioso simpático, estimula la síntesis de lípidos en las paredes arteriales, favorece el desarrollo de aterosclerosis, crea tolerancia y dependencia física y psicológica; contiene además, sustancias peligrosas como el alquitrán con hidrocarburos carcinógenos conocidos, irritantes como el dióxido de nitrógeno y el formaldehído que incrementan la bronquitis y el enfisema.

Es conocida la afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina y, el contenido medio de carboxihemoglobina en la sangre de los fumadores de cigarrillos es del 2,5%, en los grandes fumadores puede llegar al 15% y en la población urbana no fumadora del 0,4%; dicha afinidad es aún mayor en la hemoglobina fetal que en la del adulto y la proporción de carboxihemoglobina es más alta en la sangre del feto que en la de la madre.

Los efectos producidos por la nicotina incluyen la estimulación de la contracción del músculo esquelético y la liberación de noradrenalina por la médula adrenal, a cargo

de dos tipos específicos de receptores de la acetilcolina, que son los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos, los cuales a su vez se subdividen en subtipos, sobre la base de la clonación de proteínas receptoras homólogas.

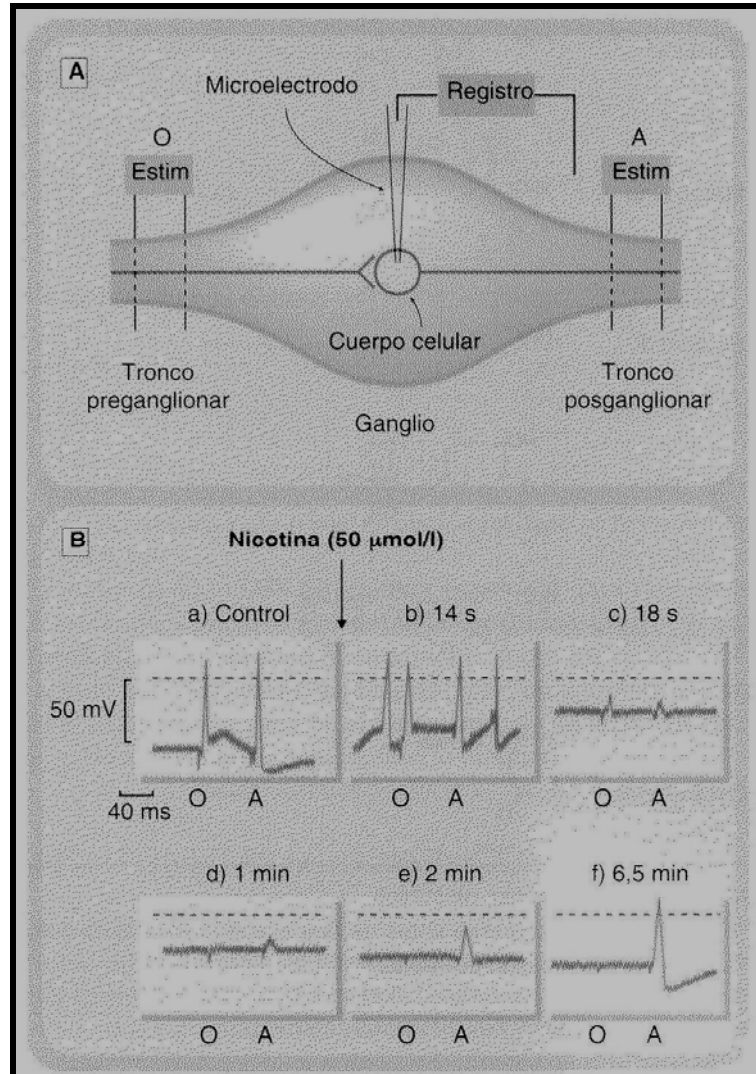


Figura 11.3: Bloqueo por despolarización de la transmisión ganglionar, por efecto de la nicotina; en la figura A se observa el sistema empleado para el registro intracelular en células ganglionares simpáticas de rana; en la figura B, junto al control, se aprecia que poco después de añadir la nicotina la célula comienza a despolarizarse; la ausencia de respuesta en A indica que no se puede excitar eléctricamente; si persiste la nicotina la célula se repolariza y recupera su capacidad de respuesta a A, pero sigue sin responder a O debido a que los receptores colinérgicos están desestabilizados por la nicotina. (RANG, 2004).

El reconocimiento de que existen dos grandes tipos de receptores colinérgicos constituyó uno de los primeros triunfos de la farmacología experimental; en 1914 Dale mostró que algunas de las acciones de la acetilcolina pueden ser mimetizadas por la administración de muscarina, el componente activo del veneno de la seta *Amanita muscaria*, efectos que fueron eliminados con pequeñas dosis de atropina y corresponden aproximadamente a los efectos del sistema nervioso parasimpático. (FRAYN, 1998).

Tras el bloqueo con muscarina, se hicieron patentes otros efectos del sistema nervioso parasimpático, que eran similares a los efectos de la nicotina; las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central son nicotínicas y las que se dan en los órganos diana son muscarínicas; la acción agonista de la nicotina se realiza principalmente en los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos, estimulando y luego provocando el bloqueo, y, en el sistema nervioso central, provocando estimulación (RANG et al., 2004).

Investigaciones posteriores se centraron en dos tipos de neuropéptidos producidos por el sistema nervioso central, endorfinas y encefalinas, que reducen la percepción del dolor y provocan sensación de placer al igual que lo hacen los opiáceos exógenos como el opio; se comprobó un incremento, en el encéfalo, de los niveles de ambos en respuesta a la ingestión y a actividades percibidas como placenteras; se unen a los mismos receptores nerviosos que lo hacen los opiáceos vegetales, y por ello se los llamó opiáceos endógenos (ECKERT, 1999).

De forma secundaria, se fijan los de origen externo en los receptores de membrana de muchas neuronas centrales provocando efectos similares, a través de los cuales las personas aprendieron a usarlos para estimular los receptores; no obstante, los cambios compensatorios en el metabolismo neuronal debido a la repetición de las dosis originan un problema fisiológico tal que la eliminación del opiáceo es percibido como un estado de carencia; es la dependencia metabólicamente inducida, conocida como adicción.

La codeína o metilmorfina, que se utiliza para preparar jarabes para la tos, forma parte, junto con la morfina, del opio *Papaver somniferum*; son analgésicos narcóticos que, de manera similar a las endorfinas, se unen a los receptores opiáceos; la morfina tiene potentes propiedades analgésicas acompañadas de adicción, pero la codeína es mucho menos adictiva.

Por su parte, los extractos de la planta del cáñamo *Cannabis sativa*, que crece de forma natural en las regiones templadas y tropicales, mezcla de hojas y flores secas, conocida como marihuana cuando se prepara para fumar y como hachís el extracto resinoso, contienen la sustancia Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), empleada durante siglos con diversos fines medicinales.

La marihuana llegó a Norteamérica con los inmigrantes, principalmente en el siglo XIX, y comenzó a considerarse un problema social en los primeros años del siglo XX; se prohibió durante la década de 1930 y durante la década de 1960 su consumo aumentó de manera espectacular; las cifras más recientes indican que alrededor del 15% de la población adulta de América del Norte y Europa Occidental han probado el cannabis en algún momento, con una proporción mucho mayor (cercana al 50%) entre los adolescentes y adultos jóvenes.

El THC produciría alteraciones de la memoria por disminución de la concentración de acetilcolina en el hipocampo, afecta la coordinación y la percepción del tiempo, causa somnolencia y confusión que pueden ir acompañadas de euforia y, a veces, distorsión sensorial y alucinaciones; la sensación de relajación y bienestar es similar al efecto del etanol pero sin la agresividad que acompaña a éste.

En el ser humano se observan algunos efectos hormonales, en especial una disminución de la testosterona plasmática y una reducción del número de espermatozoides en el semen, que según estudios puede sobrepasar el 50% en varones que fuman 10 o más cigarrillos de marihuana a la semana.

Es muy difícil valorar si el cannabis produce o no efectos psicológicos a largo plazo; se ha propuesto que podría provocar esquizofrenia y que se asociaba al desarrollo gradual de un estado de apatía y escaso rendimiento, pero resulta complicado demostrar una relación causa-efecto.

Este amplio espectro de sustancias y otras que trataremos en siguientes apartados, son motivo de estudio de la Cronofarmacología que investiga la eficacia de los medicamentos en función de la hora en que son administrados, la influencia de los mismos en procesos rítmicos, la cinética referida a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, y la toxicidad, o efectos no deseados, de los fármacos y, por extensión, de diversas sustancias no medicamentosas. (DÍEZ et al., 1997).

Concretamente en terapéutica, la consideración de criterios cronobiológicos, es especialmente relevante cuando la intensidad de la enfermedad, o los síntomas, cambian de manera predecible en el tiempo, si la *ratio* entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecha, si la finalidad del tratamiento es la sustitución hormonal, y si la cinética del medicamento varía según un ritmo biológico.

Estas variaciones no son explicables sólo por los cambios en los factores externos, tal como la presencia de alimento en el estómago, enfermedades o interacciones medicamentosas, sino que es necesario tener en cuenta la existencia de los ritmos circadianos orgánicos.

La absorción intestinal de los medicamentos y de muchas otras sustancias varía en función del momento de administración; las sustancias lipofílicas, por ejemplo, se absorben más rápidamente durante la fase de actividad, es decir, en el caso del ser humano, más por la mañana que por la tarde; las variaciones diarias en la distribución dependen básicamente de los cambios circadianos en el flujo sanguíneo en el órgano de destinación y de la unión a las proteínas plasmáticas, en la cual influye la concentración de las mismas, el pH, la temperatura, etc.

El metabolismo hepático de los medicamentos depende fundamentalmente de la actividad enzimática del hígado, que es variable a lo largo del día, y del flujo sanguíneo hepático que, se sabe, es un condicionante del nivel de excreción de los fármacos; además, comprobaciones a diferentes horas del día indican que el flujo a nivel gastrointestinal a la mañana es más alto que a la tarde, hecho que explicaría también la mayor concentración plasmática y en más breve tiempo de los fármacos lipofílicos, en horas matutinas; con respecto a la excreción de los fármacos y sus metabolitos, la mayoría de ellos se eliminan por vía renal y las funciones renales son más altas en el período de actividad.

En apartados anteriores nos referimos al ritmo circadiano de los glucocorticoides de la corteza suprarrenal, que comparten el pico máximo que se produce al despertar, con la existencia de otro ritmo que se manifiesta en picos cortos de secreción cada 45-90 minutos; la administración de un corticoide en varias dosis diarias o en una única dosis alejada del pico fisiológico de secreción, puede ocasionar supresión

corticosuprarrenal; si la dosis es única, pero se administra a la mañana, al comenzar la actividad, entre las 8 y las 15 horas, por comparación la supresión es muy poca.

Por lo tanto, en la cronocorticoterapia de la insuficiencia corticosuprarrenal, ya sea ésta primaria o secundaria, el tratamiento sustitutivo puede optimizarse a través de una pauta que reproduzca la curva circadiana fisiológica; puede concretarse en 2/3 o 3/4 de la dosis total de 24 horas a la mañana y el resto con la comida o la cena; en el caso de utilizarse como antiinflamatorio en el tratamiento del asma nocturna o de otras patologías, esta pauta es totalmente eficaz y bien tolerada.

La teofilina, como broncodilatadora nocturna, aumenta considerablemente su efectividad si se administra en horas vespertinas y, en general, puede remarcarse que las diversas teofilinas retard son apropiadas para incorporarse en dosis únicas en estas horas; también, una teofilina de liberación sostenida, puede administrarse una vez al día al atardecer o en dosis de 1/3 a la mañana y 2/3 a la noche de manera que las concentraciones sean elevadas pero no tóxicas; de esta forma se corrigen las alteraciones nocturnas, siempre respetando la función respiratoria diurna.

Con respecto a los antihistamínicos H1, sabemos que estos fármacos, que producen un efecto inhibitorio más o menos fuerte de la reacción a la histamina, presentan variaciones temporales en la cinética y modo de acción; la cantidad de histamina capaz de inducir prurito tiene una respuesta máxima a las 23 horas y un mínimo a la mañana y este ritmo es paralelo a las variaciones circadianas de la reactividad bronquial; a modo de ejemplo citaremos la terfenadina y la clemastina, que administradas a las 7 horas proporciona niveles terapéuticos durante 17 horas y, si en cambio es a las 19 horas el efecto dura 8 horas pero es más fuerte, pudiendo proteger más de la reactividad nocturna.

Finalmente, y después de haber abordado algunos aspectos básicos de este tema, observamos que los seres humanos consumen muchas sustancias sólo porque así lo desean; en las sociedades occidentales, las sustancias no terapéuticas más utilizadas son la cafeína, la nicotina y el etanol, todas ellas legales y de acceso libre; otras que se consumen en cantidades considerables, incluso por deportistas y culturistas, tienen prohibida su fabricación, venta y consumo, salvo cuando se administran bajo control médico.

Las tres sustancias nombradas provocan dependencia, definida como la situación en que el consumo de un determinado producto adquiere una calidad compulsiva, con efectos importantes en el sistema nervioso central; aunque farmacológicamente heterogéneas, las vincula el insistente deseo que puede dañar su calidad de vida y el hábito convertirse en un peligro real.

La tolerancia, o disminución del efecto farmacológico asociado a la administración repetida de una sustancia, suele acompañar al estado de dependencia; el síndrome de abstinencia es el conjunto de efectos adversos, tanto físicos como psicológicos, que se produce cuando se interrumpe el consumo de una sustancia y existía adicción.

La característica común a los distintos tipos de sustancias psicoactivas que pueden generar dependencia es que todas producen un efecto de recompensa, es decir un aumento de la probabilidad de aparición de cualquier conducta cuya consecuencia

sea la administración del compuesto; esto conlleva la habituación o adaptación y una actitud de aversión ante la falta.

Un mecanismo propuesto para explicar la tolerancia y la dependencia de morfina, es la capacidad de inhibir la adenilato ciclasa reduciendo la formación de AMPc, cuya síntesis se recupera en presencia de morfina, es decir que se desarrolla tolerancia; al interrumpirse su administración, la producción de AMPc pasa a ser excesiva y aparecen los síntomas de abstinencia, hasta que cesa el aumento de la expresión de adenilato ciclasa y se recupera la normalidad. (RANG et al., 2004).

No menos importante en el mantenimiento de la dependencia, es el condicionamiento; cuando un ambiente o localidad concretos, o la visión de objetos representan un estímulo, desencadenan la respuesta, igual que sucedía en los perros de Pavlov; los experimentos en animales proporcionan cierta información sobre la base neurobiológica a corto plazo de la recompensa y la habituación, pero la dependencia humana de sustancias tóxicas supone un cambio estable de la función cerebral, mantenida por procesos que son más complejos y duraderos.

LA VIGILIA Y EL SUEÑO, EN SU ASPECTO NEUROLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON LA SALUD DEL ADOLESCENTE

12- Etapas del sueño, características del sueño noREM y del sueño REM, tipos de ondas; EEG, polisomnografías.

13- Patologías y alteraciones: lesiones del sistema nervioso central; disfunciones y desórdenes primarios y secundarios; parasomnias.

14- Farmacoterapia: melatonina exógena; benzodiazepinas y otros fármacos para niños y adolescentes; automedicación en estudiantes.

15- Calidad del sueño durante el crecimiento y desarrollo del adolescente; optimización de la vigilia; el ocio en las últimas horas de la tarde y en horas de la noche; actividad laboral en horas vespertinas y nocturnas en adolescentes y jóvenes estudiantes; adaptación horaria a la convivencia familiar y generacional.

12- Etapas del sueño, características del sueño noREM y del sueño REM, tipos de ondas; EEG, polisomnografías.

El intercambio cíclico entre el sueño y la vigilia es uno de los ritmos vitales más prominente y profundo, por ello no es sorprendente que haya existido desde el comienzo de la historia un interés por el mismo, a pesar de que la investigación estrictamente científica no comienza hasta el siglo XX; abordar los mecanismos íntimos del sueño en los seres humanos, y en nuestro caso, en adolescentes, dada la complejidad de los procesos puestos en juego, es una tarea difícil de esquematizar, y a la vez importante porque sin duda alguna es en la transmisión sináptica y en la bioquímica del encéfalo que reside el secreto del sueño.

Definido en el plano de la conducta como la suspensión de la conciencia normal y desde el punto de vista electrofisiológico por criterios de ondas encefálicas específicas, insume el tercio de nuestras vidas; se desarrolla en todos los animales y probablemente en todos los vertebrados; respondemos a la necesidad y el deseo del sueño, y los estudios de experimentación en animales indican que la privación continua de esta actividad puede llegar a ser fatal.

Sin embargo, de manera sorprendente, este estado peculiar no es el resultado de una simple disminución de la actividad encefálica; es, más bien, una serie de estados encefálicos precisos, la secuenciación de los cuales se halla regulada y que son tan activos como cuando estamos despiertos; durante siglos fue considerado como un fenómeno unitario cuya fisiología era esencialmente pasiva y su propósito principalmente reparador. (PURVES, 2001).

En 1953, Eugen ASERINSKY y Nathaniel KLEITMAN mostraron, por medio de registros electroencefalográficos de individuos normales, la existencia de dos componentes muy diferentes: el primero, sueño sin movimientos oculares rápidos, llamado **noREM**, que presenta, además, una fase denominada de ondas lentas, y con una producción aparente de “descanso” neurológico, asociada con un descenso del tono vascular periférico y de otras funciones vegetativas; el segundo, que abarca una gran parte de la noche, se llama sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement* **REM**), y se caracteriza por una actividad electroencefalográfica de alta frecuencia y bajo voltaje similar al encéfalo vigil.

Las manifestaciones más regulares de actividad, llamadas ondas alfa, provienen principalmente de las zonas visuales de los lóbulos occipitales cuando la persona que se estudia reposa tranquilamente con los ojos cerrados; se emiten de manera rítmica a la frecuencia de 9-10 por segundo; cuando la persona abre los ojos son sustituidas por ondas irregulares, de elevada frecuencia, llamadas beta, características de actividad cerebral superior como el procesamiento de información.

Los estadios característicos del sueño se suceden unos a otros a partir de la primera hora, aproximadamente, después de acostarse; durante el período inicial de somnolencia, el espectro de frecuencias del electroencefalograma (EEG) está desplazado hacia los valores más bajos y la amplitud de las ondas corticales aumenta un poco; se denomina sueño en estadio 1 y da paso al sueño en estadio 2 o sueño liviano,

caracterizado por una disminución mayor en la frecuencia de las ondas del EEG y un aumento en su amplitud, asociados con conjuntos de puntas intermitentes de alta frecuencia, los **husos del sueño**, descargas periódicas de actividad aproximada a 10-12 Hz, que por lo general duran 1-2 segundos y surgen como resultado de interacciones neuronales; se producen también los llamados **complejos K** caracterizados por la producción de una única onda grande negativa, es decir de desviación ascendente, seguida de inmediato por una única onda grande positiva, de desviación descendente.

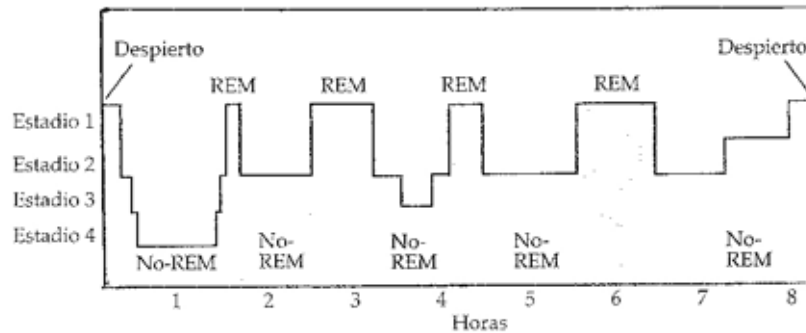


Figura 12.1: Diagrama de sueño de una noche típica. (PURVES, 2001).

En el estadio 3, que representa el paso del sueño moderado a profundo, la cantidad de husos disminuye mientras que la amplitud de las ondas de baja frecuencia aumenta aún más; en el nivel más profundo, el sueño en estadio 4, la actividad EEG predominante consiste en fluctuaciones de alta amplitud y baja frecuencia llamadas ondas delta, lentas, en virtud de las cuales esta fase del sueño recibe su nombre; son oscilaciones talamocorticales que se desarrollan en ausencia de aferencias colinérgicas activadoras desde el mesencéfalo hacia el tálamo; desde la somnolencia hasta el estadio 4 suele pasar una hora.

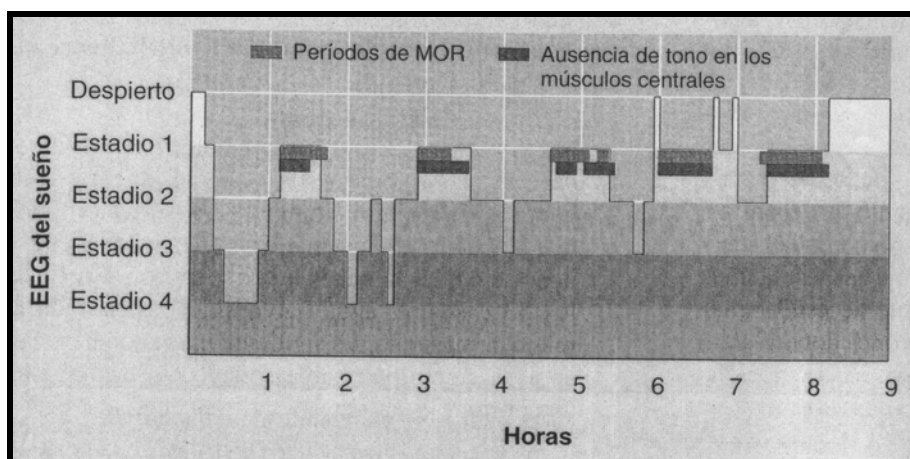


Figura 12.2: Evolución del sueño y su relación con la ausencia de tono en los músculos centrales. (PINEL, 2001).

Aproximadamente cada 90 minutos, la persona dormida entra en la fase REM por un tiempo que oscila entre cinco y treinta minutos de duración; esta fase ocupa alrededor de una cuarta parte del tiempo total de sueño, los ojos se mueven con rapidez bajo los párpados cerrados pero inquietos; las ondas cerebrales cambian a un patrón desincronizado de ondas beta; si la persona está profundamente dormida, los períodos de sueño REM se acortan o incluso faltan, pero a lo largo de la noche se van incrementando.

La evidencia de que el sueño noREM es reparador proviene de diversas observaciones entre las que sobresale el metabolismo del encéfalo, el cual, medido por el flujo sanguíneo cerebral o el consumo de oxígeno, está reducido hasta en un 45%; en concordancia con una reducción en el consumo de energía, la temperatura corporal cae durante el sueño noREM.

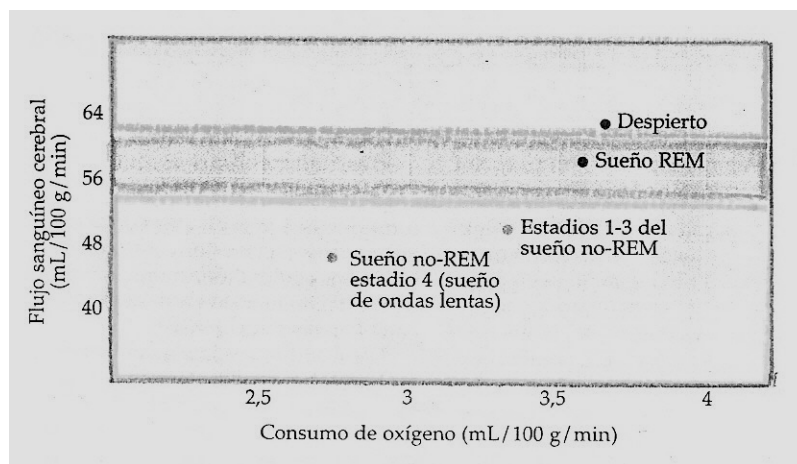


Figura 12.3: Disminución del metabolismo cerebral durante el sueño. (PURVES, 2001).

A pesar de que el encéfalo es relativamente quiescente durante el sueño noREM, el cuerpo, controlado mediante registros musculares a través de electromiografías, es notablemente activo durante este período y la mayoría de los reflejos están intactos; esta observación ha conducido al aforismo de que el sueño noREM se caracteriza por un encéfalo inactivo en un cuerpo activo, mientras que el sueño REM se caracteriza por un encéfalo activo en un cuerpo inactivo.

El descubrimiento inicial fue que el sueño de ondas lentas está marcado varias veces durante la noche por una condición diferente por completo en la cual los ojos se mueven rápidamente, y de ahí su nombre de sueño con movimientos oculares rápidos; los registros electroencefalográficos nuevamente muestran la actividad de baja amplitud y alta frecuencia de la vigilia normal; más aún, el cuerpo, que en el sueño noREM sigue respondiendo a distintos estímulos, está inhibido de respuesta; por estas varias razones se le suele llamar “sueño paradójico”.

El inicio del sueño REM se caracteriza por ondas EEG que se originan en la formación reticular pontina y se propagan a través del núcleo geniculado lateral hasta el tálamo y la corteza occipital; por lo tanto, estas ondas pontinogenículooccipitales proporcionan un marcador útil para el inicio de esta fase porque significan activación

por el tronco encefálico de la corteza; el metabolismo cerebral general puede aumentar hasta un 20%, las frecuencias cardíaca y respiratoria son irregulares, las áreas medulares de control motor están fuertemente suprimidas, el tono muscular del cuerpo disminuido, y a pesar de la inhibición de los músculos periféricos se producen movimientos musculares irregulares. (GUYTON et al., 2001).

En mamíferos adultos los sueños REM y noREM alternan durante el reposo y, según se creía, estaba regulado por un oscilador endógeno; pero observaciones posteriores evidenciaron que un homeóstato del sueño regula la temporización sin necesidad de un oscilador; la interacción entre el proceso circadiano y el homeostático es tal que la eficiencia del sueño durante la primera fase es alta independientemente del aspecto circadiano, porque después de 18 horas de vigilia, la presión de sueño homeostático es suficientemente grande como para superar, o prevalecer sobre cualquier fase circadiana.

En los episodios de sueño durante protocolos de sincronización forzada, la eficiencia del sueño permanece alta a lo largo del sueño, cuando el final coincide con el punto más bajo del ciclo de temperatura o poco después; al contrario, cuando el final del episodio del sueño programado por el protocolo, coincide con la etapa del aumento de la temperatura, la eficiencia del sueño cae a niveles muy bajos.

En 1962, BERGER y OSWALD descubrieron que durante estos períodos de sueño hay una pérdida de la actividad electromiográfica de los músculos del cuello; consiguientemente, el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) o medida del movimiento ocular y el electromiograma (EMG) del cuello se convirtieron en los tres pilares psicofisiológicos estándar para definir los estadios del sueño. (PINEL, 2001).

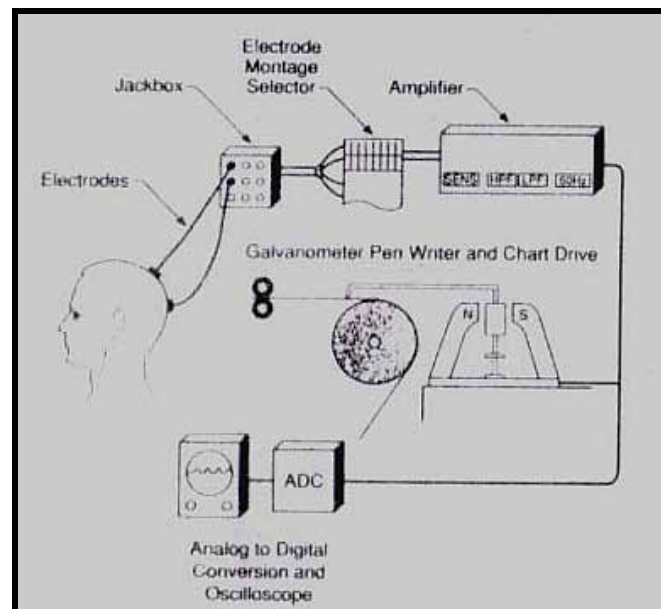


Figura 12.4: Registros de voltaje EEG sobre el pericráneo como resultado de una señal excitadora o estímulo eléctrico sobre una sinapsis profunda. (WALCZAK, 1999).

Un registro electroencefalográfico (EEG) es esencialmente una medida de los cambios de los voltajes electrocerebrales durante un período de tiempo; para su interpretación es fundamental entender la fuente de los voltajes registrados en el cuero cabelludo y como se organizan en los ritmos cerebrales normales.

En el EOG, el campo eléctrico generado por el ojo se asemeja a un dipolo simple, con carga negativa situada en la retina y carga positiva en la córnea; los movimientos del ojo cambian la orientación de este dipolo en relación al cráneo; los registros poligráficos tomados de los electrodos estratégicamente colocados pueden detectar estos cambios y ser usados para monitorizar los movimientos del ojo. (WALCZAK et al., 1999).

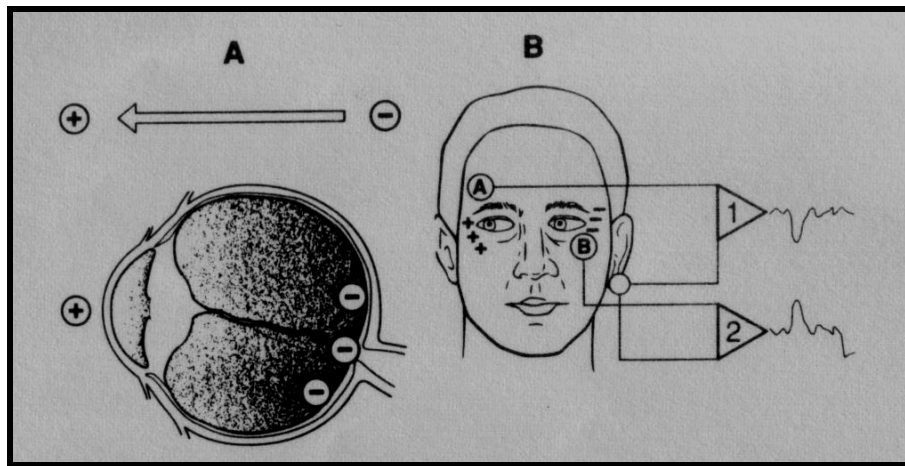


Figura 12.5: A- Modelo del dipolo eléctrico del ojo en las medidas EOG. B- Uso de dos canales poligráficos para detectar los movimientos conjugados de los ojos, que producen registros desfasados del potencial eléctrico. (WALCZAK, 1999).

Las actividades EMG son características fisiológicas importantes que necesitan ser registradas para diagnosticar y clasificar varios desórdenes del sueño, representan las actividades eléctricas de las fibras musculares que se producen como resultado de la despolarización de los músculos que siguen a la transmisión de impulsos nerviosos a través de los nervios y de las uniones neuromusculares; puede representar actividad tónica, fásica y rítmica; fisiológicamente hay un tono fundamental en los músculos, al menos en el período que abarca la vigilia y el sueño noREM, pero que se reduce o está ausente durante el sueño REM.

El primer período de sueño REM que sigue al descenso a través de los cuatro estadios del sueño noREM típicamente dura unos 20 minutos, alternando los episodios cuatro o cinco veces durante la noche; en total, las ocho horas típicas de sueño están divididas aproximadamente en 1,5-2 horas de sueño con movimientos oculares rápidos y unas 6 horas de descenso repetido en el sueño noREM ; sólo 1-2 horas se pasan realmente en este período en estadio 4.

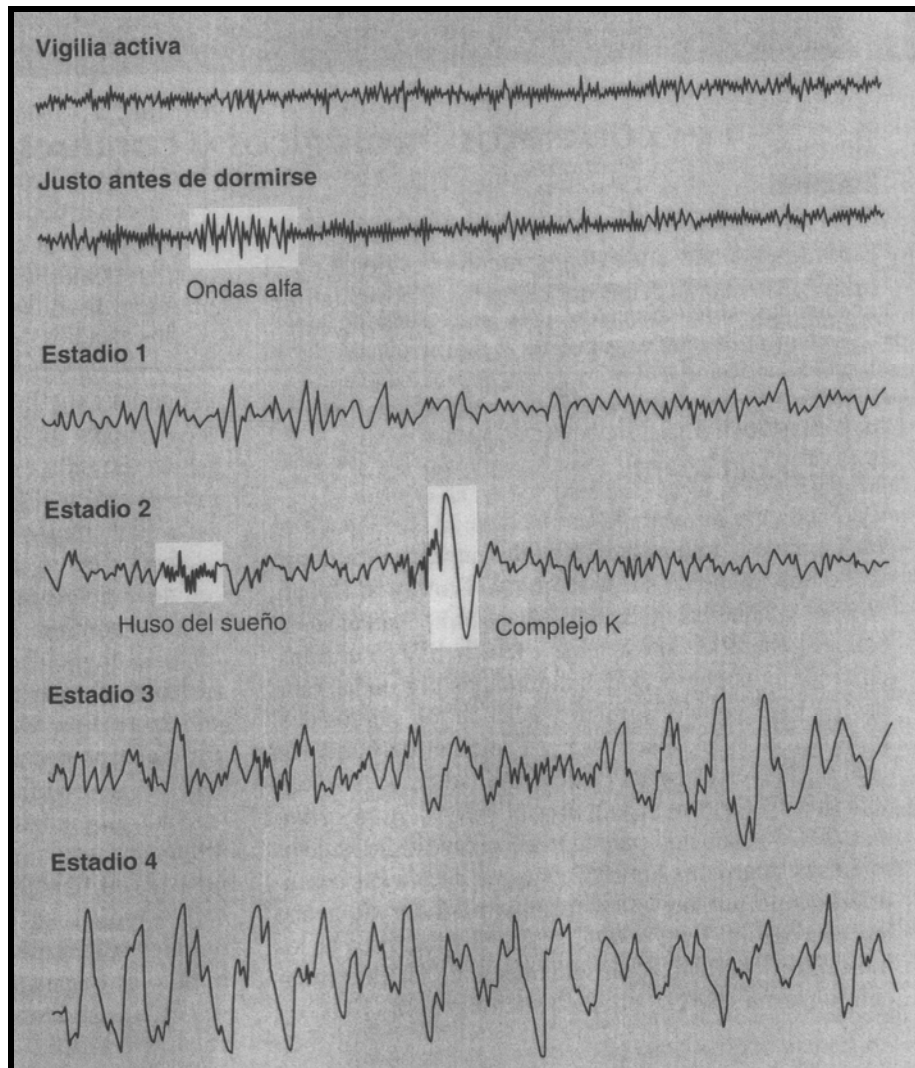


Figura 12.6: Diversos registros EEG, característicos de la vigilia y de los estadios del sueño. (PINEL, 2001).

Las manifestaciones típicas del estado de vigilia, la sensación, la percepción, el lenguaje, la memoria, el instinto, la emoción, la volición, el conocimiento de nosotros mismos y del entorno, básico para una adaptación a interactuar con el ambiente, son comportamientos que sufren variaciones en la transición al sueño, en el orden fisiológico y psicológico, además de las registradas poligráficamente, como hemos visto. (HOBSON, 1999).

Las diferencias fisiológicas entre la vigilia, el sueño noREM y el sueño REM que han sido descritas, pueden ser relacionadas con cambios en los estados de la conciencia; en el dominio de la sensación y la percepción, la sensibilidad respecto del entorno se pierde progresivamente con la desactivación cortical del comienzo del sueño; este grado de reacción se acentúa cuando el sueño noREM se hace más profundo.

Respecto del comportamiento, se pueden observar a través de fotografías o vídeo, cambios posturales que se producen tanto en la vigilia como durante los cambios de fase del sueño, en el cual se registran los dos mecanismos diferentes descritos anteriormente y que dan cuenta de la inmovilidad característica del sueño.

Mediante los canales registrados por el EMG se observa una señal alta durante la vigilia, intermedia en el sueño noREM y baja en el sueño REM; a su vez el EEG y el EOG están activados durante la vigilia y sueño REM e inactivos durante el sueño noREM.

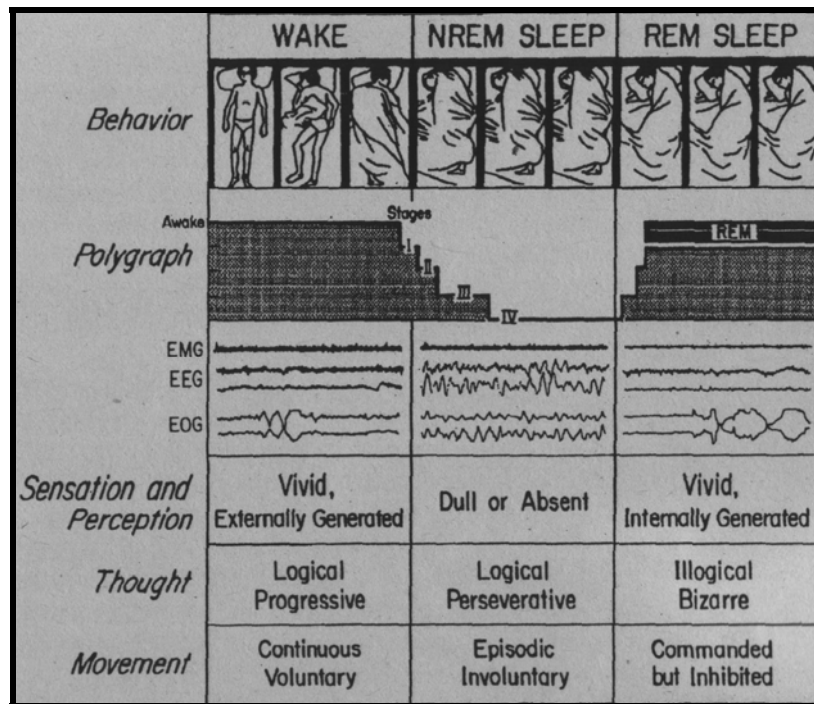


Figura 12.7: Estados de comportamiento (behavior) en humanos, durante la vigilia (wake), el sueño (sleep) noREM y REM. El registro poligráfico comienza despierto (awake) pasando por los estadios (stages) del sueño noREM y REM. La sensación y percepción, el pensamiento y el movimiento cambian, así como hay variaciones en el comportamiento. (HOBSON, 1999).

Es interesante destacar que la duración global del sueño REM varía en función de la edad, siendo ésta el factor de influencia más importante en la distribución temporal del mismo; en el estado fetal y neonatal, también lactantes, pasan mucho tiempo durmiendo, y una alta proporción es sueño REM; esta fracción disminuye en la infancia, se mantiene constante durante gran parte de la vida adulta, para disminuir en la edad avanzada.

La aparición de los distintos estadios del sueño viene acompañada de importantes cambios de desarrollo en la cantidad, la duración y la ciclicidad del sueño REM y noREM, junto con la actividad cerebral asociada a estos estados; para todos los mamíferos estudiados hasta la fecha, se pueden hacer varias observaciones generales.

La primera de ellas es que la proporción de sueño REM es inicialmente mucho más alta que en la vida adulta; contrariamente, la cantidad de sueño noREM y de vigilia es menor en el desarrollo temprano que en la vida adulta; la segunda de las observaciones es que los patrones típicos de la actividad cerebral del sueño REM y noREM quedan definidos en el período postnatal, aunque algunas especies precoces, entre ellas los humanos, comienzan este proceso en el estado intrauterino. (DAVIS et al., 1999).

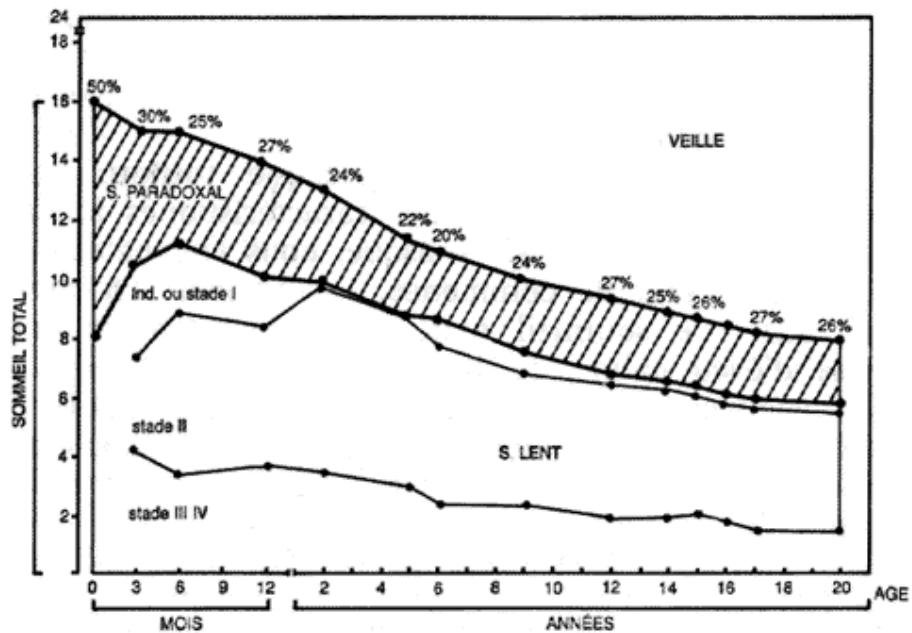


Figura 12.8: Cantidad proporcional de sueño noREM y REM en seres humanos en función de la edad. (THIRION, 2002).

La tercera observación es que los mecanismos reguladores del sueño (ultradiano, circadiano y homeostático) se desarrollan relativamente tarde y experimentan modificaciones importantes en el período neonatal; dichos procesos determinan, el ultradiano, la alternancia entre el sueño REM y noREM en un período de reposo dado, el circadiano, la alternancia sueño-vigilia durante las 24 horas, y el homeostático, determina la intensidad y en menor medida la cantidad de sueño expresado como función de una historia previa de vigilia-sueño; así organizados constituyen el patrón de vigilia-sueño de un adulto normal.

Los mecanismos homeostáticos del sueño sufren varias modificaciones importantes durante el período neonatal; la proporción de vigilia es muy baja durante el período neonatal y los neonatos son incapaces de mantenerse despiertos; privación de sueño total o selectiva en neonatos humanos conducen a un incremento compensatorio sólo en el tiempo de sueño noREM aunque no se conoce exactamente cuándo la privación de sueño produce incrementos en la actividad de ondas lentas del EEG de neonatos humanos.

Los bebés, de las 16 horas diarias que duermen aproximadamente cada día, el 50% corresponde a la fase del sueño REM; los niños de 10 años alrededor de 10 horas con el 20% de sueño REM; los jóvenes y jóvenes adultos duermen solamente 7-8 horas y, posteriormente a los 55 años, 6 horas de sueño suelen ser suficientes, siempre con el 20% de sueño REM.

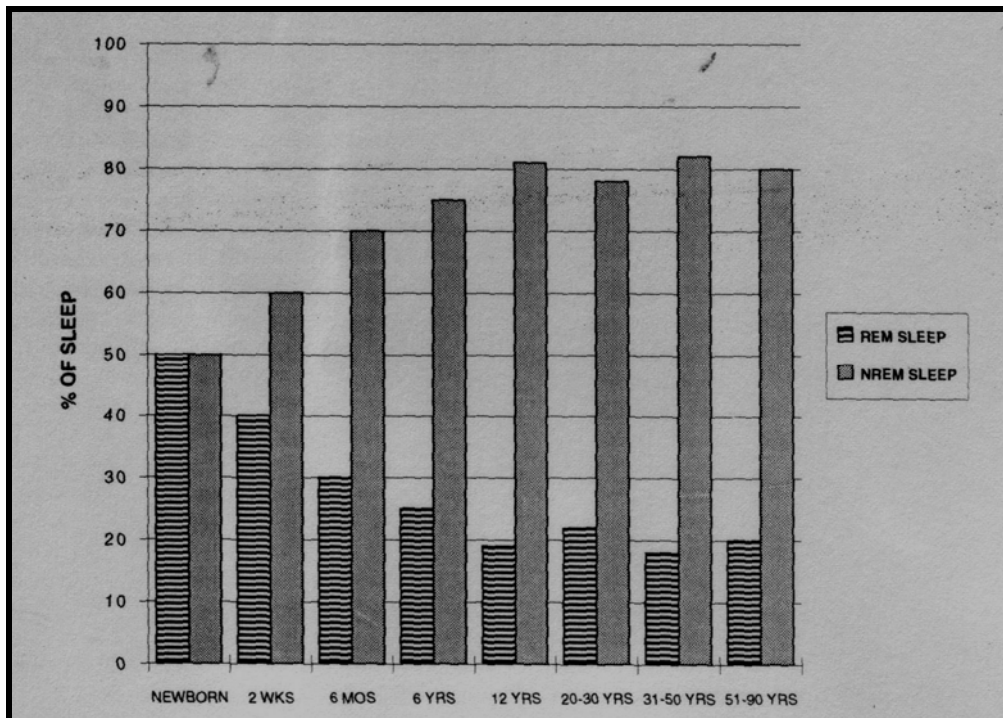


Figura 12.9: Representación gráfica de los porcentajes de sueño REM y noREM en diferentes edades. (CHOKROVERTY, 1999).

Si bien la actividad eléctrica registrada desde la corteza cerebral expuesta de un mono fue comunicada en 1875, es en 1929 cuando Hans Berger, psiquiatra de la Universidad de Jena, realizó por primera vez registros similares en el cuero cabelludo, en seres humanos; desde entonces continúa siendo un recurso útil, también por los progresos que se han ido produciendo, tanto de la ciencia como de la tecnología; la intensidad de las ondas cerebrales varía entre 0-200 μV , y su frecuencia desde una cada varios segundos, hasta 50 o más por segundo. (PURVES, 2001).

El concepto de sueño como estado pasivo cambia gracias al desarrollo de la técnica EEG y en 1936 LOOMIS et al. describen diversos estados del sueño, caracterizados por diferentes patrones electroencefalográficos; la capacidad para analizar la actividad fisiológica cerebral de una manera no invasiva durante el sueño por medio de la polisomnografía, y el posterior descubrimiento del sueño REM que citábamos anteriormente, junto al ciclo básico del sueño, sentaron las bases de la moderna investigación sobre el tema. (ZEE et al., 1999).

En los casos típicos, el ritmo alfa se registra en individuos despiertos, reposando con los ojos cerrados; por definición, la frecuencia de este ritmo es 8-13 Hz, con una amplitud de 10-50 μV ; la actividad beta de menor amplitud, se asocia con un mayor grado de alerta conductual y es indicativa de actividad mental y atención, su frecuencia es mayor de 14 ciclos por segundo pero pueden llegar a 80; se registran en las regiones parietal y frontal durante la activación extraordinaria del sistema nervioso central o durante los estados de tensión.

Las ondas theta y delta, que se caracterizan por frecuencias de 4-7 Hz y menos de 4 Hz, respectivamente, implican somnolencia o sueño; las primeras se observan de ordinario en las regiones parietales y temporales de los niños, pero también en el

transcurso del estrés emocional en adultos; las segundas pueden duplicar o aún más, el voltaje de casi todos los demás tipos de ondas, son corticales, típicas de la etapa de lactancia y se producen durante el sueño profundo; con mucho, el componente más obvio de estas diferentes oscilaciones es el ritmo alfa, cuya prominencia en la región occipital y su modulación por la apertura y el cierre ocular, evidencia su conexión con el procesamiento visual, como lo destacó inicialmente el fisiólogo británico E. D. ADRIAN et al., en 1935.

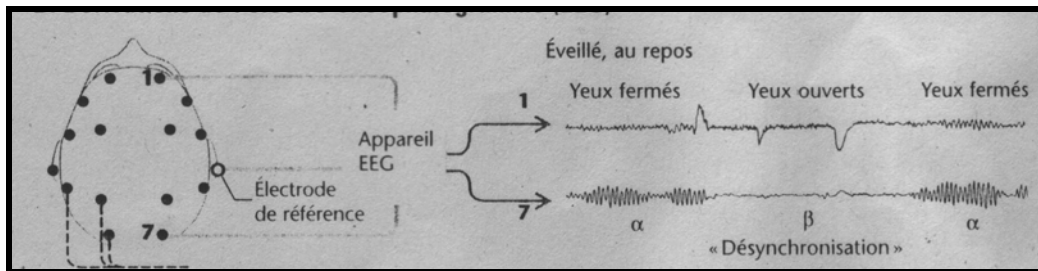


Figura 12.10: Sustitución del ritmo alfa al comienzo del registro por un ritmo beta asíncrono, de bajo voltaje, al abrir los ojos. (SILBERNANGL, 2001).

La descarga de una sola neurona o fibra nerviosa del cerebro no puede ser registrada desde la superficie de la cabeza; se requiere una descarga sincrónica de muchos miles de ellas a fin de sumar los potenciales para su registro a través del cráneo; es decir que la intensidad de las ondas cerebrales registradas en el cuero cabelludo depende principalmente del número de neuronas y fibras que descarguen sincronizadas entre sí y no del nivel total de actividad eléctrica del cerebro.

De hecho, señales nerviosas fuertes y asíncronas se suelen anular en el registro debido a su polaridad opuesta; en la figura 79 se observan las ondas alfa, producidas por una descarga sincrónica de muchas neuronas de la corteza cerebral con una frecuencia de unos 12 ciclos por segundo en una persona con los ojos cerrados; al abrirlos, la actividad cerebral aumenta, pero la sincronización de las señales es tan escasa que las ondas cerebrales se anulan unas a otras con el resultado de un muy bajo voltaje con una frecuencia mayor aunque irregular, de las ondas beta.

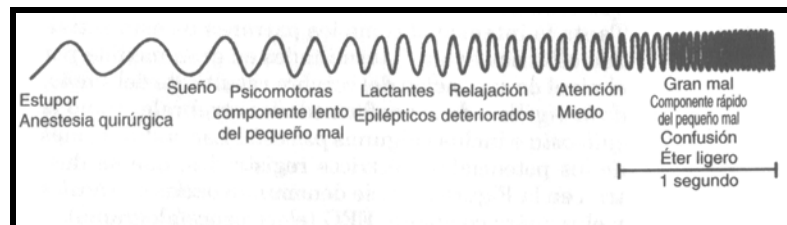


Figura 12.11: Efectos de diferentes grados de actividad cerebral sobre el ritmo básico del electroencefalograma. (GUYTON et al., 2001).

Dado que existe una relación general entre el grado de actividad cerebral y la frecuencia media del ritmo del EEG, ésta aumenta progresivamente conforme se incrementan los niveles de actividad; los registros revelan la existencia de ondas delta en el estupor, en la anestesia quirúrgica y en el sueño; ondas theta en las crisis

psicomotoras y en los lactantes; ondas alfa en los estados de relajación y ondas beta en los períodos de intensa actividad mental, que es cuando suelen tornarse asincrónicas.

Para localizar los focos de actividad a nivel cortical, es posible combinar el EEG con la encefalografía magnética (EGM), con una resolución mayor en algunos milímetros; gracias a ella es posible realizar los registros a través de la caja craneana, mediante corrientes iónicas corticales inducidas, de los más pequeños campos magnéticos.

El cortex cerebral, que posee capacidades funcionales en diversos aspectos como la percepción consciente, la realización de proyectos, la acción y la motricidad voluntaria, está constituido por seis capas (I-VI) dispuestas paralelamente a la superficie de la corteza cerebral; así estructurado, de manera vertical bajo forma de columnas corticales o módulos, con un espesor de 0,05-0,3 mm y una profundidad de 1,3-4,5 mm, pueden observarse las conexiones intracorticales y su organización.

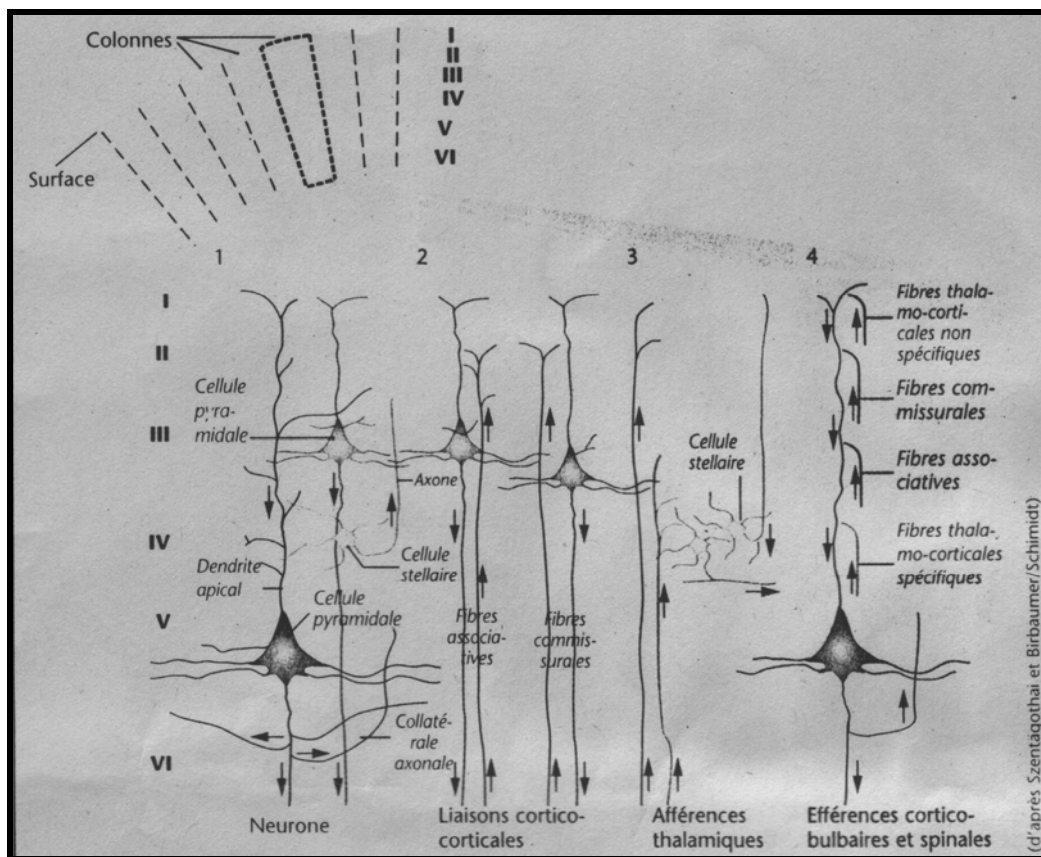


Figura 12.12: Capas (I-VI) y columnas (colonnes) corticales ubicadas de manera repetida. (SILBERNANGL, 2001).

Las vías aferentes específicas y no específicas del tálamo terminan respectivamente en la capa IV y sobre las capas I y II; células provenientes de otras zonas corticales, sobre la capa II; las grandes y pequeñas células piramidales (80% de las células corticales) se hallan en las capas V y III respectivamente, la mayor parte para la transmisión del glutamato; sus axones dejan la capa última en la columna

correspondiente para formarlas vías de salida del cortex, de las cuales sólo una pequeña parte se orientan hacia la periferia.

Localmente interaccionan entre ellas por axones colaterales y la dendrita apical llega desde la capa superior de la columna; presenta muchas saliencias en forma de espinas que constituyen numerosas sinapsis sobre las fibras talamocorticales, asociativas y comisurales; las fibras aferentes actúan en medio de diferentes neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, la acetilcolina y la histamina. (SILBERNANGL et al., 2001).

El tratamiento de la información a nivel cortical se efectúa mediante células estelares, morfológicamente diferentes, algunas de las cuales son excitadoras como en el caso del VIP, o inhibitoras como las GABAérgicas; las dendritas de las células piramidales y estelares asocian también las columnas vecinas, aunque existen muchísimas interacciones entre las columnas celulares; las sinapsis de las células piramidales son capaces de modificar su actividad, es decir que poseen una plasticidad que es importante en los procesos del aprendizaje.

Los sistemas noradrenérgicos cerebrales agrupan neuronas en múltiples núcleos del tronco cerebral, enviando proyecciones difusas que inervan el conjunto del encéfalo; dos sistemas principales pueden ser delimitados, el haz noradrenérgico dorsal que proviene del *locus coeruleus* formado por células situadas lateralmente en el piso del cuarto ventrículo y que se proyecta principalmente hacia el cortex; y el haz noradrenérgico ventral cuyas neuronas de origen se reparten en diversos núcleos pequeños del tronco cerebral a nivel pónico y bulbar, y que inervan estructuras encefálicas basales, especialmente el hipotálamo. (GAILLARD, 1990).

Los cambios electrofisiológicos que se producen durante el ciclo de vigilia-sueño tienen una correlación intracelular en términos de las corrientes iónicas a través de las membranas celulares, de los cambios en la densidad de los receptores, los requerimientos energéticos, la señalización intracelular y la activación de la transcripción de los genes; esta correlación es observable no sólo en estudios que tienen como base la privación del sueño sino también asociados con el ciclo natural de vigilia-sueño.

El *locus coeruleus* (neuronas noradrenérgicas), las células histaminérgicas del hipotálamo posterior y los núcleos colinérgicos de la unión protuberancia-mesencéfalo (neuronas colinérgicas) se hallan implicados en la etapa de vigilia más que en el sueño de ondas lentas; durante el sueño REM las células monoaminérgicas y la histaminérgicas reducen su actividad mientras que las colinérgicas pasan a ser activas, especialmente en el puente.

Diversas son las comprobaciones y evidencias al respecto, como que muchas de estas neuronas tienen frecuencias elevadas de descarga durante ambos períodos; también se coincide en que los niveles de noradrenalina y acetilcolina son muy superiores durante la vigilia y el sueño REM; la actividad de los núcleos del rafe (neuronas serotoninérgicas) es alta durante la vigilia, intermedia durante el noREM y baja en el sueñoREM.

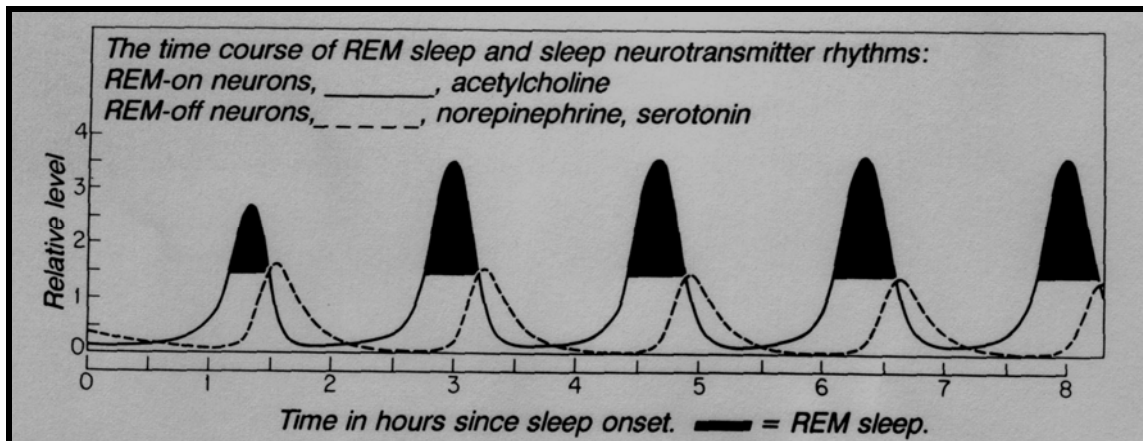


Figura 12.13: Diagrama esquemático del sueño REM en humanos a lo largo de una noche que representa su aparición y su intensidad en función de la actividad de las poblaciones de neuronas REM-on (promotoras del REM); cuando la actividad de las mismas alcanza un determinado umbral acontecen los episodios de este estadio; las áreas negras bajo la curva indica el sueño REM; el primer episodio REM es de corta duración y menor intensidad debido a la modulación circadiana del oscilador del sueño REM y la acetilcolina es importante en la producción de él porque excita las poblaciones de neuronas de formación reticular del tronco cerebral para determinar el inicio de señales REM; otras poblaciones neuronales que utilizan serotonina y noradrenalina son supresoras del REM (REM-off) y la evolución temporal de su actividad se representa con línea discontinua. (McCARLEY, 1999).

Las neuronas colinérgicas en el tronco encefálico que generan la actividad EEG característica del sueño REM también son responsables de los movimientos oculares rápidos asociados, las ondas pontogeniculooccipitales y la atonía muscular, propios de este período; la acetilcolina afecta al sueño principalmente a través de los receptores muscarínicos del SNC; se han descrito varios tipos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5) algunos de los cuales actúan inhibiendo la adenilato ciclasa (M_2 y M_4); en el cerebro anterior basal y en el puente, regiones vinculadas al sueño REM, se expresan M_2 y M_3 , lo que ha sido investigado a través de múltiples estudios farmacológicos.

En concordancia con esta conclusión, la administración de agonistas colinérgicos desincroniza el EEG y produce sueño REM en animales de experimentación; más aún, los niveles de la acetilcolina secretada aumentan en la corteza de dichos animales durante este período.

Con respecto a la relación entre las etapas del sueño y la regulación de la temperatura corporal, entre las características propias del sueño de ondas lentas ya citadas, como los cambios de los reflejos respiratorio y cardiovascular, se cita también la disminución de la sensibilidad térmica hipotalámica y de la temperatura corporal; durante el sueño REM, el control térmico hipotalámico se suspende; una vez que el sueño noREM se ha consumado junto a la caída máxima de la temperatura, se pasa al sueño REM, durante el cual los reflejos termorreguladores desaparecen en su conjunto. (ECKERT, 1999).

Durante el sueño se sustituye, aparentemente, el control de comportamiento por el termostato neuronal; parece improbable, además, que el organismo desarrolle una maniobra de alto coste para ganar solamente un ahorro energético en un corto plazo; variaciones diarias de la temperatura corporal humana, de $1,5^{\circ}\text{C}$ se observaron en una

primera fase de la investigación del sueño, lo que llevó al descubrimiento de ritmo circadiano que actualmente implica al NSQ del hipotálamo; el ritmo circadiano de la temperatura corporal está íntimamente relacionado con el de la vigilia-sueño y se especula sobre el grado de disociación que podrían llegar a tener.

La temperatura del cuerpo difiere entre la periferia y el interior, las neuronas sensibles a la temperatura proporcionan información desde las diferentes partes del cuerpo a los centros termorreguladores del encéfalo, localizados sobre todo en el hipotálamo; variaciones de la temperatura del cerebro de un mamífero de sólo unos pocos grados centígrados, afectan seriamente el funcionamiento del cerebro, por lo que se activan las respuestas de disipación del calor, como la vasodilatación y la sudoración.

La respuesta nerviosa puede producirse también por la disminución de la frecuencia de despolarización al aumentar la temperatura por encima de un cierto valor; cuando la temperatura cerebral cae por debajo de la temperatura de referencia se activan las respuestas productoras de calor, termogénesis con o sin tiriteo, aumento del tono vasomotor periférico, conservación pilomotor del calor o metabolismo del tejido adiposo marrón.

Estos hechos nos hacen pensar que son parte de una estrategia para enfrentarse a los diferentes niveles de intensidad de calor por parte de los seres vivos, y el beneficio de la conservación de calorías; la hibernación, descenso estacional de la temperatura profunda y prolongada, propia de algunos animales, tiene caídas de la misma durante el sueño REM.

Con referencia a uno de los aspectos ya considerado en apartados anteriores, el endocrinológico, podemos decir que los efectos de los esteroides sobre el sueño noREM o de ondas lentas eran conocidos desde hace ya tiempo, pero el estudio del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal ha permitido observar la relación entre el sueño REM y las sustancias nombradas; existe una correlación circadiana entre la secreción de glucocorticoides y el ritmo de presentación del sueño REM, de manera que se produce un paralelismo entre ambos perfiles de variación, en el cual la inducción es de carácter hormonal.

En el apartado dedicado a la hormona melatonina nos referimos a la relación entre la pineal y los núcleos supraquiasmático y paraventricular, con referencia a la secreción del cortisol; el péptido CRH que se produce en el hipotálamo (*corticotrophin releasing factor*) de 41 aminoácidos, sintetizado en el núcleo paraventricular parvocelular estimula la secreción hipofisaria de ACTH y, a su vez, el cortisol suprarrenal inhibe a ambos; los niveles de cortisol no sólo aumentan antes de despertar, sino también al comienzo del sueño REM, es decir al pasar de noREM a REM; por otra parte, la ACTH incrementa su secreción en las últimas etapas del sueño.

La hormona de crecimiento (GH) se asocia al sueño noREM o de ondas lentas, tal como el cortisol lo hace al sueño REM o paradójico; en humanos la secreción, en el caso de que el sueño noREM se avance, también lo hace; durante la recuperación de la privación de sueño se ha observado un incremento en los pulsos de secreción; esto ha promovido la hipótesis de que un mecanismo común regula tanto la GH como el sueño de ondas lentas; el efecto del sueño inducido se asocia más a la producción del factor hipotalámico de hormona de crecimiento (GHRH) que a la hormona en sí misma. (PORKKA-HEISKANEN et al., 1999).

La secreción de GH está favorecida por el GHRH e inhibida por la somatostatina (SRIH); ambos factores se han propuesto como factores reguladores del sueño, siendo la GHRH la promotora del sueño noREM y la SRIH del sueño REM; los efectos de esta regulación provienen de núcleos hipotalámicos diferentes de aquellos que promueven la secreción; mientras que las neuronas GHRH se encuentran en los núcleos arcuato y paraventricular, otras neuronas GHRH se hallan en el núcleo hipotalámico ventromedial; las neuronas SRIH se encuentran en su mayoría en el núcleo periventricular, algunas en el núcleo arcuato.

En animales la inyección sistémica de GHRH incrementa tanto el sueño noREM como el REM mientras que la aplicación de receptores antagonistas de GHRH o de anticuerpos provocan reducción de sueño; en humanos, infusiones del factor estimulador de secreción incrementan los pulsos de sueño noREM; el SRIH está identificado como péptido regulador del sueño REM.

El hecho de que la GH está marcadamente estimulada durante el sueño fue motivo de diversos estudios desde hace más de tres décadas; los impulsos de secreción comienzan a incrementarse apenas iniciado el sueño y esta correlación se ha evidenciado sobre todo en humanos; esto puede ser debido a que el sueño humano está consolidado en un único período de siete a nueve horas, mientras que se suele hallar bastante fragmentado en otros mamíferos; a partir de la edad de treinta años, aproximadamente, este pulso inicial suele ser el único que se produce en hombres, en cambio en mujeres los pulsos diurnos son más frecuentes y el pulso inicial asociado al sueño también pueden existir, pero no acontece en la mayoría de los casos en el contexto del ritmo de 24 horas.

En la regulación del sueño normal como función vital, y en la conservación del sueño de ondas lentas y del sueño de movimientos oculares rápidos, intervienen factores genéticos que han sido extensamente estudiados en mamíferos y pájaros, y que evidencian que los viejos factores constitucionales filogenéticos continúan estando implicados en la fisiología del sueño y en las patologías asociadas. (KILDUFF et al., 1999).

Las modernas tecnologías asociadas a la genética molecular, el estudio del genoma humano, la observación e identificación eficiente de genes y de diversas mutaciones, así como también la identificación de genes que se expresan en determinados tejidos en condiciones especiales, como ocurre en el NSQ después de un pulso luminoso, reguladores del reloj biológico, ponen de relieve que son los actuales, momentos importantes para la genética, la bioquímica, la neurología y la etología cronobiológica.

Un enfoque clásico para la estimación de la componente genética de un comportamiento en particular es la comparación de rasgos entre gemelos idénticos y fraternos; en el campo del sueño, la investigación ha consistido básicamente en cuestionarios que comparan los hábitos de sueño entre pares de gemelos mono y dicigóticos (duración del sueño, horario y calidad del sueño nocturno, frecuencia de las siestas).

Como se esperaría, la correlación entre las variables analizadas son mayores entre los primeros, son independientes de otros aspectos como la depresión o la ansiedad y se manifiestan incluso cuando dichas personas viven en ambientes

diferentes; sin embargo, los factores ambientales también contribuyen significativamente a la varianza observada.

La medida de la varianza residual entre gemelos monocigóticos cuantifica la influencia de los factores ambientales específicos para cada par de gemelos, las correlaciones apenas alcanzan el 0,6 indicando que cerca de la mitad de la varianza se debe a factores ambientales; ya que los gemelos viven en ambientes similares, esta diferencia probablemente corresponde a una influencia ambiental poco significativa.

Fueron realizados estudios polisomnográficos en gemelos mono y dicigóticos, con muestras de pequeño tamaño pero que confirman los datos obtenidos en los nombrados cuestionarios; LINKOWSKI et al., en 1989, estudiando 26 parejas de gemelos durante tres noches consecutivas observó que en humanos una proporción significativa de la varianza en las etapas 2, 4 y delta del sueño están genéticamente determinadas, pero que las influencias no genéticas influyen en la varianza en la fase REM.

En un estudio sobre los ritmos alfa occipitales en el transcurso de un registro electroencefalográfico durante la vigilia pero en reposo, Vogel sugirió una transmisión dominante de este rasgo mostrando por tanto que las variaciones genéticas en el EEG son tanto cualitativas como cuantitativas; un marcador de enlace para EEG de ondas alfa de bajo voltage ha sido identificado en el cromosoma humano 20q.

En un estudio posterior realizado con una población de 213 parejas de gemelos, 91 monocigóticos y 22 dicigóticos, la hereditabilidad media para las frecuencias delta, theta, alfa y beta fue determinada en 76%, 89%, 89% y 86%, respectivamente, indicando que la actividad eléctrica cerebral es una de las características más heredables en humanos.

Muchos de estos estudios no tuvieron en cuenta el hecho de que el sueño está regulado por los factores circadianos y homeostáticos; utilizando el cuestionario de Horne-Ostberg para examinar la matutinidad y vespertinidad en 238 pares de gemelos, Drennan y colaboradores hallaron importantes correlaciones en parejas monocigóticas, sugiriendo la existencia de factores genéticos que influyen en el sistema circadiano humano.

LINKOWSKI et al. (1989) orientaron el tema hacia un estudio de laboratorio en el que midieron los niveles de cortisol y prolactina en gemelos; los resultados sugirieron que los factores genéticos tienen un papel importante en la secreción de la primera hormona pero no en la de la segunda; estudios similares en gemelos continúan realizándose, orientados sobre todo a las etapas noREM y REM del sueño.

13- Patologías y alteraciones: lesiones del sistema nervioso central; disfunciones y desórdenes primarios y secundarios; parasomnias.

La existencia de la medicina de los desórdenes del sueño está basada en el hecho de que la actividad cerebral durante las fases de sueño y vigilia tiene consecuencias opuestas; ambos estados funcionales ejercen una influencia sobre el otro, así los problemas durante la vigilia afectan al sueño y a la vez los trastornos que pueden producirse en los mecanismos de éste pueden dañar aspectos fisiológicos de la primera; tal vez el síntoma clínico más importante de la medicina de los desórdenes del sueño es el conocimiento y la percepción de que el estado de alerta o vigilancia propio de la vigilia se encuentra afectado. (DEMENT, 1999).

Uno de los aspectos fundamentales en este terreno es que algunas funciones, como por ejemplo la respiratoria, puede aparecer normal durante la vigilia y patológica en el transcurso del sueño; además, algunos desórdenes de naturaleza metabólica o neuroendocrina pueden originarse en el estado de sueño patológico; actualmente se considera la salud, en nuestro caso, del adolescente, con una visión integral del organismo, donde vigilia y sueño no sólo son igualmente importantes sino que el cuidado de la salud es un compromiso de 24 horas.

Es adecuado definir la medicina de los desórdenes del sueño como una especialidad clínica que se ocupa del diagnóstico y el tratamiento de pacientes aquejados de trastornos del sueño nocturno, somnolencia diurna excesiva u otros problemas relacionados con el sueño; el espectro de estos problemas es amplio y abarca desde el simple desfase horario, moderado y benigno (jet-lag), hasta el síndrome infantil de muerte súbita, el insomnio familiar fatal o el accidente trágico que involucra a un paciente con apnea del sueño que se queda dormido en la carretera.

Las disfunciones pueden ser primarias cuando se involucran los mecanismos neuronales básicos del sueño o secundarias, asociadas con otras enfermedades de origen médico, neurológico o psiquiátrico; es fundamental volver a mencionar que los estudios deben realizarse durante el sueño y evaluar el impacto del mismo en las funciones que se examinan durante la vigilia.

Es grande la responsabilidad en el ámbito familiar, médico y educativo, por las implicaciones sociales de estas enfermedades y las potenciales consecuencias que podría acarrear cualquier tipo de accidente originado por alguno de estos desórdenes; particularmente, es necesaria una actitud de sensibilidad ante el aviso de la existencia de dichos problemas; a pesar de su comienzo tardío, este campo se ha desarrollado rápidamente y se ha incrementado exponencialmente el número de centros y especialistas médicos, en algunos países más que en otros, especialmente a partir de 1970.

Diversos procedimientos se utilizan para cuantificar el ciclo vigilia-sueño; las variaciones normales y patológicas en la vigilia-sueño diurnos pueden ser evaluadas y cuantificadas mediante el MSLT (*multiple sleep latency test*), test que mide la rapidez con la cual una persona se duerme frecuentemente durante el día, basándose en unos

métodos estandarizados de registro del sueño para documentar tanto el ritmo como el comienzo de los estadios REM.

Otros métodos, además de este test, incluyéndose la pupilometría, las escalas de niveles subjetivos y los test de vigilancia o tiempo de reacción, están relacionados con el MSLT, aunque es éste por su precisión el que más se utiliza, también para documentar alteraciones relacionadas con la excesiva somnolencia diurna y los períodos REM desde el comienzo del sueño, un signo diagnóstico de la narcolepsia.

Desde el desarrollo del método MSLT por Carskadon y Dement a finales de los años 1970 se ha producido un enorme progreso en la investigación científica y en la comprensión de las variaciones normales y patológicas en la vigilia y el sueño; es una técnica que, desde el punto de vista del recurso en sí mismo, está basada en las tres técnicas electroencefalográficas citadas en el apartado anterior, EEG, EOG y EMG; unos estudios han mostrado que los niveles de MSLT en diversas alteraciones del sueño, mejoran luego de una intervención terapéutica apropiada. (ROTH et al., 1999).

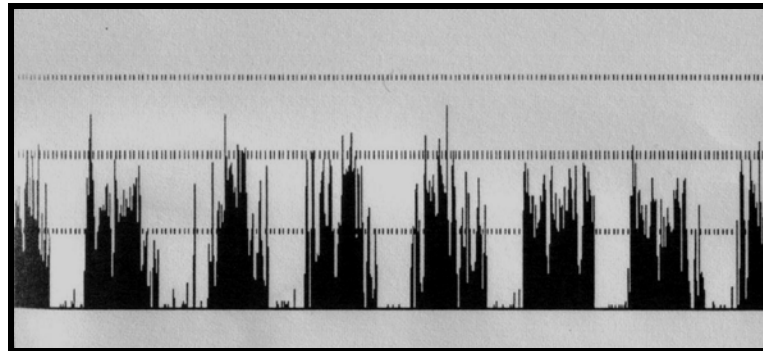
Una herramienta complementaria es la polisomnografía (PSG) ambulatoria de casete utilizada para valoraciones en apnea del sueño, hipersomnia primaria e insomnio; sus ventajas incluyen el confort del paciente, el bajo costo, facilidad para poder dormir y practicidad para el manejo y almacenamiento de los datos; en los desórdenes de insomnio diurno excesivo su utilidad principal radica en el diagnóstico de una presunta apnea severa del sueño, repetir la valoración después de la intervención terapéutica por apnea del sueño o aplicar una PSG preliminar durante la noche anterior al test MSLT; el uso de la PSG ambulatoria de casete ayuda a la confirmación de los modelos de laboratorio de problemas reales y proporcionar ideas en los temas de vigilia-sueño socialmente relevantes como la privación del sueño. (VAUGHN McCALL et al., 1999).

Las consecuencias médicas, sociales y económicas de las disfunciones cronobiológicas son imperativas en este campo, ya que trascienden el campo académico para adquirir importancia en la vida familiar, laboral, en el transporte, en el deporte, etc.; las variables biológicas que siguen un ritmo circadiano como la temperatura, el sueño, el sodio, el potasio y el calcio plasmáticos, la formación de orina, y además las funciones mentales de atención y memoria de corto plazo, la capacidad para realizar cálculos y el rendimiento han sido objeto de estudios en las últimas décadas; el laboratorio puede obtener otras pruebas como pueden ser los electrolitos del suero, el cortisol y la melatonina. (O'CONNOR et al., 1999).

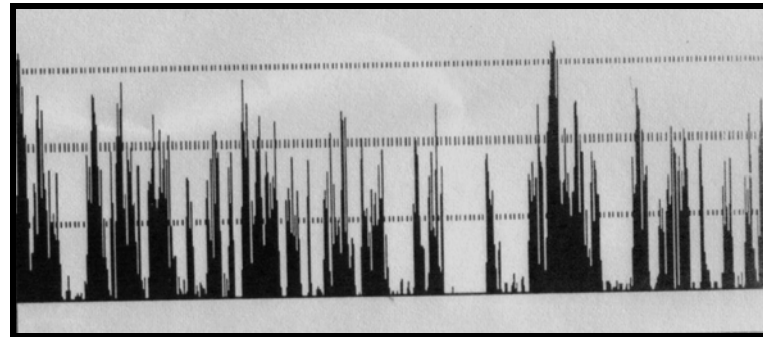
Los desórdenes del ritmo circadiano respecto del horario de vigilia-sueño se pueden agrupar en dos categorías, los primarios (funcionamiento defectuoso del reloj biológico en sí mismo) y los secundarios (debido a los efectos ambientales sobre el reloj subyacente); los primeros suelen ser de más difícil diagnóstico ya que enmascaran otros desórdenes como las hipersomnias o el abuso de sustancias de tipo sedante.

Una pieza clave del conjunto de la información la constituye el estudio de la estructura o “arquitectura del sueño”, si una vez comenzado tiene continuidad o se interrumpe, si el ritmo ultradiano noREM-REM es normal; ante la necesidad de datos objetivos, una técnica desarrollada en los últimos años es la actigrafía, la cual proporciona un registro de la actividad a través de un dispositivo que se coloca en la muñeca durante una o dos semanas, para registros por ejemplo de cada minuto durante

una semana; el actímetro podría compararse con un sismógrafo, y registra los cambios de voltaje o tensión eléctrica, con una buena precisión.



A



B

Figura 13.1: Típico registro actigráfico; las líneas verticales representan los niveles de actividad durante siete periodos consecutivos de 24 horas; permite una rápida valoración del patrón objetivo de actividad-reposo relacionado con el patrón de vigilia-sueño; en *A* se observa el estudio realizado en una mujer normal y en *B* el de un hombre, que es caótico. (O'CONNOR, 1999).

Las más importantes modalidades de tratamiento son la cronoterapia y la fototerapia, considerados verdaderos pilares del mismo; en la cronoterapia el tiempo total de sueño deseable viene determinado por el registro del mismo durante un período de curso libre; el individuo retrasa o adelanta el inicio del sueño unas pocas horas cada día y duerme sólo el número predeterminado de horas hasta que acontece el comienzo del sueño al momento deseado o prescripto; llegado este punto, se intenta mantener y conservar la resincronización; se necesitan varios días de “curso libre” para lograrlo y un ambiente de penumbra, sereno y tranquilo, durante los momentos de sueño diurno.

La fototerapia consiste en la exposición a luz brillante en momentos estratégicos del ciclo vigilia-sueño que logra un cambio en el ritmo subyacente, brindando la oportunidad de tratar las disritmias circadianas de manera efectiva; la temporización y la duración de la fototerapia dependen del diagnóstico y de la respuesta individual a la recepción de una luz brillante que le suministra unos 2500 lux; se suelen usar luces fluorescentes, y la distancia a la que se encuentra el paciente es importante por la ley de la inversa del cuadrado ($1/d^2$).

El efecto de la luz en los ritmos humanos varía con la intensidad, la longitud de onda, el ritmo y la duración de la exposición y en tal sentido continúan los estudios, tanto en el ámbito académico como clínico; la luz se puede colocar a diferentes ángulos respecto de los ojos del individuo, previo examen oftalmológico; entre los efectos adversos más frecuentes se citan el dolor de cabeza, la fatiga ocular y un adelanto excesivo del inicio del sueño; la alternativa a los mismos sería, respectivamente, el uso de analgésicos, un cambio en la posición de la luz y un tiempo de exposición menor.

El más importante sincronizador externo del ritmo de 24 horas, tal como hemos venido apreciando, es la luz del día que, impresionando ciertas células ganglionares de la retina informa a través del TRH al NSQ; éste, a través de diferentes sistemas efectores actúa causando modificaciones circadianas de las secreciones hormonales, de la temperatura central y del ritmo vigilia-sueño. (SILBERNANGL et al., 2001).

Según la fase del ritmo endógeno que afecta, el encarrilador puede provocar una aceleración o un retraso; las informaciones que llegan a la epífisis provocan a este nivel la inhibición de la secreción de melatonina que, a su vez, puede actuar sobre el NSQ, como se ha detallado en otros apartados; luego de un viaje transmeridiano los niveles de melatonina pueden variar de manera importante para actuar sobre los receptores de dicha hormona existentes en el NSQ sobre los cuales tiene una acción “sedativa”, interrumpiéndose las muy numerosas estimulaciones nerviosas en horas nocturnas.

El ritmo circadiano en el hombre puede sufrir alteraciones que provocan desincronizaciones internas, por causas exógenas, en condiciones de aislamiento, o también espontáneamente en la vejez; se producen cuando las diferentes variables de un organismo siguen ritmos con períodos diferentes o relaciones de fases anómalas.

Entre las disritmias circadianas primarias citamos en primer lugar el síndrome de retraso de fase (*delayed sleep phase syndrome*, DSPPS), caracterizado por un comienzo del sueño tardío pero una duración adecuada, por una incapacidad para dormirse antes y una necesidad de compensar esta situación el fin de semana; este desorden puede representar alrededor del 5-10% de los casos en el contexto de la población con desórdenes del sueño; a menudo comienza en la adolescencia, pero en algunos pacientes comienza en la infancia; clínicamente se ha visto que este síndrome tiene una historia familiar, aunque también puede ser posterior a un traumatismo craneal.

Un factor que se considera importante en las consecuentes complicaciones es el entorno, que puede favorecer o no la tolerancia del paciente; la diagnosis diferencial incluye patrones de vigilia-sueño irregular, desórdenes del sueño asociados a trastornos psiquiátricos, como las depresiones y manías, el síndrome de la apnea obstructiva del sueño, la narcolepsia (particularmente durante su desarrollo en adolescentes) y el desorden del movimiento periódico de un miembro, con o sin el síndrome de las piernas inquietas.

Además de la efectividad de las cronoterapia y fototerapia, en casos aislados se ha comprobado una respuesta positiva a la administración de vitamina B₁₂, benzodiacepinas y melatonina; puede resultar difícil distinguir entre este DSPPS fisiológico del “retraso de fase del sueño” que es un horario de vigilia-sueño adoptado personalmente para evitar el contacto familiar, la escuela o el trabajo.

Otra disritmia circadiana primaria es el síndrome de avance de fase (*advanced sleep phase syndrome*, ASPS) en la que las personas son incapaces de estar despiertos después del atardecer y a la vez se levantan muy pronto; es bastante más excepcional que el anterior y la frecuencia aumenta en personas de más de cincuenta años, según las evidencias clínicas.

El trastorno de vigilia sueño no de 24 horas (*non-24-hour sleep-wake disorder*) también llamado hipernictameral, se describe como la imposibilidad de mantener un tiempo de reposo regular, y muchos pacientes experimentan un incremento gradual en el retraso del comienzo del sueño, a menudo una hora por cada ciclo diario; pierden la capacidad de encarrilar o sincronizar de acuerdo con la luz del sol y las actividades sociales, el marcapaso interno; es muy excepcional y suele estar asociado a trastornos psiquiátricos acompañados de agorafobia y posteriores a estrés postraumático, teniendo un curso crónico.

Lesiones estructurales del SNC como los tumores hipotalámicos han sido asociados con este trastorno, recomendándose examen mediante resonancia magnética de la zona hipotalámica e hipofisaria; las personas totalmente ciegas que han perdido o que han sufrido una lesión en su TRH experimentan este trastorno; cerca de un tercio de los ciegos de una población estudiada, manifestaron este trastorno; las complicaciones se reflejan en consecuencias más o menos graves en las actividades cotidianas, que son mejor sobrellevadas en profesiones como la del escritor en el caso de que pueda tener una gran flexibilidad horaria; la diagnosis diferencial es la clásica de una disritmia circadiana primaria, tratada con fototerapia, vitamina B₁₂ y benzodiazepinas.

Algunas personas muestran un patrón sueño-vigilia desorganizado (*irregular sleep-wake pattern*) con períodos variables en ambas fases; padecen insomnio, somnolencia diurna excesiva o ambas; el inicio del sueño puede ocurrir a varias horas distintas; el diagnóstico necesario para acordar un criterio oficial es que debe haber al menos tres episodios de sueño durante el día y el trastorno permanecer durante unos tres meses, la duración del sueño en 24 horas tiene que ser normal para la edad y existir una evidencia objetiva de ritmos alterados mediante monitoreo polisomnográfico o de la temperatura durante períodos completos de 24 horas.

Si se está padeciendo otros trastornos psiquiátricos o del sueño como los citados anteriormente pueden solapar la evidencia de éste; es frecuente observarlo asociado a lesiones cefálicas, lesiones hipotalámicas, discapacidades producidas durante el desarrollo y también desórdenes del sistema nervioso central o del aparato urinario propias de edades avanzadas; la terapia a base de luz y vitamina B₁₂ se ha mostrado efectiva.

En contraste con las disritmias circadianas primarias que representan el funcionamiento defectuoso del reloj biológico en el ambiente geofísico convencional, las llamadas secundarias acontecen porque el reloj biológico está trabajando correctamente pero funcionando desfasado debido a un desplazamiento impuesto en el ambiente geofísico; los avances tecnológicos como la luz eléctrica y los aviones nos han permitido “ignorar intencionadamente” nuestros biorritmos fisiológicos.

Las sociedades industrializadas se enfrentan a dos alteraciones de los ritmos circadianos, el jet-lag y los cambios de turnos laborales; el desfase horario tiene lugar cuando los temporizadores que controlan las fases de distintos ritmos circadianos se

aceleran durante vuelos hacia el este (adelanto de fases horarias) o se ralentizan (retraso de fases horarias); en el trabajo por turnos, los temporizadores no varían, pero los trabajadores están obligados a adaptar sus ciclos naturales de sueño-vigilia con el fin de satisfacer las demandas de horarios laborales cambiantes. (PINEL, 2001).

Ambas situaciones producen alteraciones en el sueño, fatiga, malestar general y deficiencias en las pruebas de funciones físicas y cognitivas; las alteraciones pueden durar varios días y algunas comprobaciones, como por ejemplo la readaptación después de un vuelo de Tokio a Boston, con un adelanto de fases horarias de diez horas aproximadamente, suele llevar unos diez días.

Se han propuesto diversos enfoques conductuales y fisiológicos para reducir los efectos citados, como la gradual variación del ciclo vigilia-sueño en los días previos a un viaje de este tipo, o posteriormente administrar un tratamiento que estimule el cambio requerido; las empresas que emplean trabajadores por turnos han logrado productividad y satisfacción laboral estableciendo horarios que retrasan las fases horarias en lugar de adelantarlas; es decir que les resulta más fácil dormirse cuatro horas más tarde (retraso de fase horaria); de todas maneras, diversos factores como la edad, el estado físico y mental y la tipología individual (matutinidad/vespertinidad) pueden afectar esta capacidad.

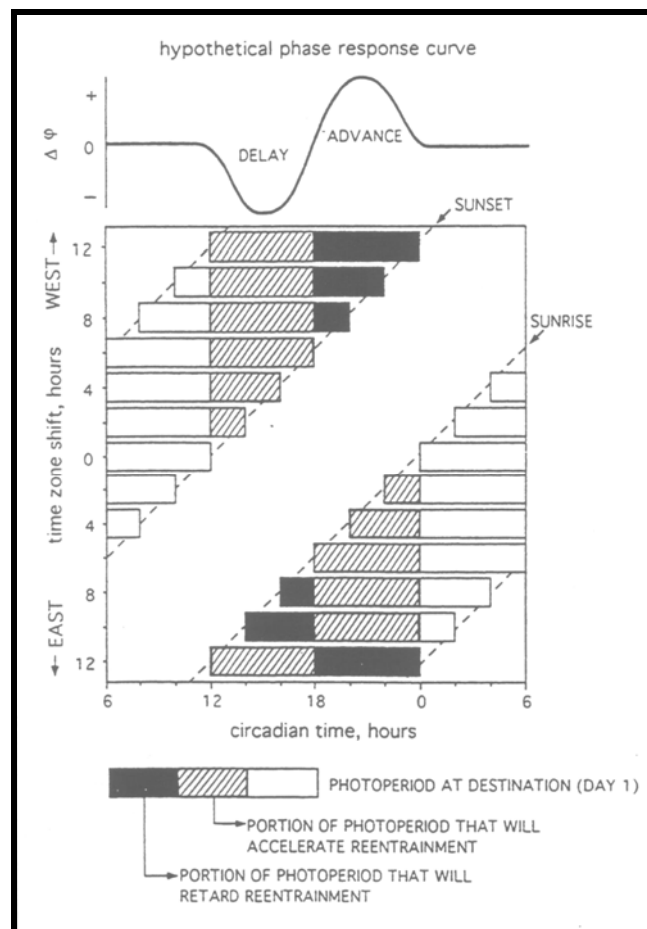


Figura 13.2: Tiempos propuestos teóricamente para administrar la luz después de un vuelo transmeridiano con el objeto de favorecer la resincronización. (DÍEZ, 1997).

La cronoterapia tiene como finalidad remitir los síntomas de patologías o alteraciones que causan desincronizaciones internas a través de manipulaciones de los ritmos biológicos; además del ajuste horario de los ritmos, algunos estímulos como los pulsos de luz brillante son tratamientos paliativos y que favorecen la resincronización; por ejemplo, después de un vuelo hacia el este que suponga un cambio de fase de dos horas, la exposición de la luz se realizaría en horas vespertinas durante dos horas; asimismo, después de un vuelo hacia el oeste con un desfase de diez horas, se ha de evitar la luz hasta cuatro horas después de la salida del sol y permanecer expuesto durante seis horas.

Numerosas patologías relacionadas con el sueño como la narcolepsia, el insomnio familiar fatal, la parálisis del sueño, el síndrome de la pierna inquieta y la apnea del sueño, fueron diagnosticadas en miembros de familias con alta frecuencia; estos resultados apoyan la existencia de un grupo de genes cuya existencia está relacionada con el sueño; la identificación de los factores patológicos de las alteraciones del mismo mediante *screening* del genoma es una vía importante de investigación. (KILDUFF et al., 1999).

La narcolepsia es un trastorno de hipersomnia o somnolencia excesiva diurna, con episodios de sueño de corta duración (15 minutos aproximadamente) que ocurren durante la vigilia y suelen acompañarse de caídas o cataplexia; el período de edad en que puede comenzar es desde la preadolescencia hasta alrededor de los 50 años; ocasionalmente se asocian otros síntomas como la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas, y el inicio del sueño en fase REM, característicos de esta enfermedad. (ESTIVILL, 1997).

Desde su descripción en 1880 por Gélinau fue observada en grupos familiares, sugiriendo una base genética, claro que recientes estudios evidencian que no es un desorden genético simple sino que el desarrollo de la narcolepsia humana involucra factores ambientales en un trasfondo genético específico y sólo entre el 25-31% de los gemelos monocigóticos registrados en la literatura son concordantes con narcolepsia; por otra parte, la gran mayoría de los narcolépticos, el 90-100% con cataplexia definida, comparten un alelo específico *antigen leukocyte human* (HLA), el HLADQB1*0602, frecuentemente en combinación con el HLA-DR2, por lo que parece clara la implicación del sistema autoinmune.

Con respecto a los episodios de sueño durante la vigilia, se llega a ellos a través de un estado de somnolencia, con un nivel de alerta cada vez más bajo, automatismos gestuales, deambulatorios o del lenguaje, lapsus de memoria y escaso rendimiento escolar; puede ocurrir en medio de una conversación, cuando comen e incluso mientras practican submarinismo.

En cuanto a la pérdida brusca del tono muscular o cataplexia, desencadenada a menudo por causas emocionales, en su expresión más leve puede requerir que el paciente descanse sentado un momento, o en su expresión extrema que caiga al suelo y permanezca tendido, plenamente consciente; sobreviene cuando la pérdida del tono muscular central que suele acompañar al sueño REM, tiene lugar durante la vigilia; la investigación se centra en las células de la formación reticular caudal, del núcleo magnocelular, que controlan la relajación muscular en esta etapa.

La parálisis del sueño es un fenómeno desagradable que ocurre al iniciarse o al acabar el sueño y consiste en la imposibilidad de mover el cuerpo, hablar o respirar profundamente, estando totalmente despierto; suelen asociarse a alucinaciones visuales, auditivas o sensitivas, que pueden aumentar la ansiedad, aunque el episodio nunca excede los diez minutos y cede espontáneamente.

La sintomatología clínica se confirma con la práctica del test de latencias múltiples (MSLT) que pone en evidencia tanto la somnolencia diurna como los inicios del sueño en fase REM de al menos dos de las cuatro siestas que se realizan durante el test; además de la polisomnografía que muestra una arquitectura del sueño desestructurada con una latencia de fase REM inferior a quince minutos y múltiples despertares nocturnos, se complementa el diagnóstico con la determinación del HLA-DR2.

Independientemente de la narcolepsia, dos síntomas de sueño REM disociado que son la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas, ocurren frecuentemente en la población general; la primera presenta una incidencia familiar alta y una transmisión autosómica dominante en algunos casos; otros que fueron observados más en mujeres que en hombres presentaban una transmisión dominante ligada al cromosoma X; estudios con gemelos sugieren una concordancia mucho más alta en monogigóticos que en dicigóticos para este síntoma, que puede ser más frecuente en la población negra.

El síndrome de la pierna inquieta (*restless leg syndrome*, RLS) afecta aproximadamente al 5% de la población general y empeora con la edad, se asocia a movimientos periódicos de un miembro durante el sueño; los movimientos espasmódicos de los miembros inferiores, breves y repetitivos, se producen sobre todo en el estadio 2 del sueño y cuanto mayor es la intensidad y la frecuencia el sueño se altera y la sensación dolorosa fuerza al paciente a moverse, sentarse o levantarse.

Es altamente familiar y en un 35% de los casos registrados la condición puede ser transmitida como un rasgo dominante autosómico; la investigación continúa en esta línea, tratando de identificarse genes candidatos de enzimas y receptores de los sistemas dopaminérgico y encefalinérgico, dos neurotransmisores implicados en el tratamiento farmacológico de este síndrome.

Un síndrome familiar de avance de fase del sueño profundo, disritmia circadiana genética humana, fue investigado por el grupo de L. Ptacek en Utah (EUA) (TOH, 2001); él y sus colegas observaron que la fase de sueño en los componentes de esta familia comenzaba a las 19,30 y acababa alrededor de las 4,30 produciéndose además un avance en el ritmo de melatonina y de temperatura; descubrieron a través de muestras de DNA que algunos miembros de esta familia compartían una secuencia particular en una molécula clave del reloj circadiano humano (*period2* humano), una mutación que acelera el marcapaso interno y que las personas que no tenían el problema, no compartían.

Localizaron el gen de este síndrome cerca del telómero del cromosoma 2q y un candidato serio, *hPer2*, homólogo humano del gen *period* en *Drosophila* se halla en el mismo locus; los individuos afectados tienen una mutación de serina a glicina en la región de enlace CKIepsilon (*casein kinase Iepsilon*) del *hPer2*, el cual causa hipofosforilación mediante CKIepsilon *in vitro*; por lo tanto, una variante en el

comportamiento del sueño humano, puede ser atribuida a la mutación nombrada en una componente del reloj, *hPer2*, la cual altera el ciclo circadiano.

Otra de las patologías que fueron investigadas genéticamente, es el insomnio familiar fatal, la cual es una condición neurológica rara caracterizada por insomnio severo, síntomas neurovegetativos, deterioro intelectual y muerte; el insomnio es un primer signo y la interrupción del sueño está asociada con la desaparición del estadio 2 y de ondas cortas, mientras que los breves episodios de sueño REM en general se mantienen.

Las lesiones neuropatológicas están limitadas en su mayoría a una degeneración esponjiforme de los núcleos ventral anterior y talámico mediodorsal y de la oliva inferior; se asocia con una mutación del codon 178 del *prion protein gene*; estas mismas mutaciones se hallaron en algunas formas de demencia como la de Creutzfeldt-Jakob, pero un polimorfismo en el codon 129 parece determinar la expresión fenotípica en la filial 1.

La proteína prion se codifica mediante un gen localizado en el cromosoma humano 20, la función normal de la proteína se desconoce pero el gen se expresa en neuronas; son patologías muy diversas las implicadas en este polimorfismo, pero se sabe que en el insomnio familiar fatal la degeneración se localiza principalmente en los núcleos anterior ventral y mediodorsal talámico.

El rol bien establecido del tálamo y de sus proyecciones corticales en la generación de la sincronización cortical del sueño de ondas cortas y de los husos del sueño sugiere que las lesiones talámicas pueden causar el insomnio en esta alteración; aunque también se han observado lesiones de estos núcleos que no son fatales; la implicación del tálamo en la patofisiología del insomnio familiar fatal sugiere que esta estructura puede estar involucrada en la génesis de otros insomnios más frecuentes que pueden llegar a afectar al 10% de la población; de hecho, en algunos de ellos según se ha observado se halla involucrado el tálamo.

El insomnio es una enfermedad o un síntoma que se conceptualiza prácticamente como el resultado de factores constitutivos y que precipitan la patología; una creciente evidencia sugiere que una morbilidad significativa está asociada con este síntoma; se manifiesta como una “pobreza” de sueño no ocasional o circunstancial y que afecta la etapa de vigilia con fatiga, irritabilidad, bajo rendimiento físico e intelectual e incapacidad de concentración. (WALSH et al., 1999).

Puede definirse como la dificultad de quedarse dormido, despertares frecuentes y prolongados durante el sueño, o sueño no reconstituyente; muchas personas con insomnio sufren dos o más de estas características; un tema fundamental en la elaboración del diagnóstico es la duración de la dolencia, es decir la persistencia.

Es el desorden del sueño probablemente más abundante demográficamente y los factores que causan la predominancia son muy diversos; las personas que lo padecen son proclives a la automedicación o a la búsqueda de aparentes soluciones; la mayoría de los estudios realizados revelan que la población de entre 18 y 32 años lo padecen en un porcentaje bajo y en los niveles socioeconómicos menos favorecidos.

Las consecuencias en la salud general son las propias de las alteraciones por sueño pobre cualitativa y cuantitativamente; ellas son los desórdenes de los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal y musculoesquelético; gran parte de la investigación epidemiológica encaminada a relacionar el insomnio con los desórdenes somáticos se ha llevado a cabo en Europa.

En una muestra representativa de 591 jóvenes adultos suizos se observó que las consecuencias eran problemas gástricos y de apetito, respiratorios y del corazón, sexuales y agotamiento; entre los 3201 hombres suecos de entre 30 y 69 años, se vio que predominaban los problemas de sueño entre los que a la vez tenían trastornos somáticos, como diabetes, bronquitis o asma, hipertensos y con problemas osteoarticulares; finalmente, en un estudio realizado en Finlandia observaron que la dificultad para dormirse y para mantenerse dormido predominaba en los pacientes con infarto de miocardio y parapléjicos, con respecto a los controles.

Existe una relación proporcional entre las personas que padecen insomnio y a la vez trastornos psicológicos y las investigaciones epidemiológicas han evidenciado que el primero puede ser un marcador temprano o un factor de contribución a futuros desórdenes psicológicos.

Estudios epidemiológicos sugieren que tanto un sueño insuficiente como excesivo, constituyen factores de riesgo de mortalidad; un sueño corto habitual inferior a cuatro horas por noche se asoció con este riesgo y un incremento de la mortalidad en un 2,8% para los hombres y 1,5% para las mujeres, en comparación con los hombres y mujeres que dormían entre siete y ocho horas por noche.

Como proceso fisiológico esencial, el sueño es una manifestación del contexto general de la vida humana; el gran número de factores potenciales que contribuyen al insomnio requiere una estructura organizativa para la información necesaria en el diagnóstico y el tratamiento; la calidad del sueño de una persona puede reflejar las ventajas y las deficiencias en los mecanismos neurológicos subyacentes a los procesos circadianos y del sueño.

De acuerdo con la clasificación internacional de los desórdenes del sueño (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD*) existen tres categorías principales: disomnias (insomnio y somnolencia excesiva), parasomnias o comportamientos anormales durante el sueño, y los desórdenes del sueño asociados con las alteraciones médicas o psiquiátricas.

A su vez las disomnias se subdividen en alteraciones intrínsecas, extrínsecas y del ritmo circadiano; en tal sentido, en el insomnio pueden actuar tres tipos de factores, unos constitutivos o estructurales, otros que contribuyen a precipitarlo y por último los que logran que se perpetúe y convierta en un desorden crónico.

Entre estos factores que contribuyen al insomnio, algunos de ellos parecen ser constitutivos, como los relacionados con el reloj biológico y a la vez con otros ritmos como el de la temperatura; también se consideran en este grupo algunas alteraciones como las nombradas en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño, que crean o aumentan la susceptibilidad a la patología.

Otros, se considera que lo favorecen o precipitan, siendo ello más probable en personas que tienen ya un sueño pobre; fueron realizados estudios epidemiológicos encaminados a establecer las causas del origen del insomnio en un determinado momento de la vida y todas las expresadas estaban ligadas al estrés por circunstancias adversas o traumáticas, trabajo a turnos y otras; en la mayoría de estos casos remitía el trastorno, pero en otros permanecía afectado por los llamados factores de perpetuación.

Suelen ser diferentes a los de inicio, y sobrevienen cuando a causa de un sueño pobre y sus repercusiones en la etapa de vigilia, el individuo comienza a padecer una preocupación ante la situación que, en vez de favorecerlo, lo inhibe; también puede ser perpetuado el insomnio por factores psicosociales que refuerzan el rol de la persona que lo padece, de “enferma”, surgiendo una “ganancia secundaria” por parte del interesado, ya que le proporciona una excusa para evitar un trabajo no deseado o la interacción familiar.

Estos tres tipos de factores establecen lo que se considera el umbral crítico del trastorno, debido a la combinación de los mismos; el peso relativo de cada tipo puede variar en el transcurso de la evolución de la patología; la evaluación completa de un caso requiere la valoración de los tres tipos, para establecer un plan en que no es menos importante la actitud del paciente.

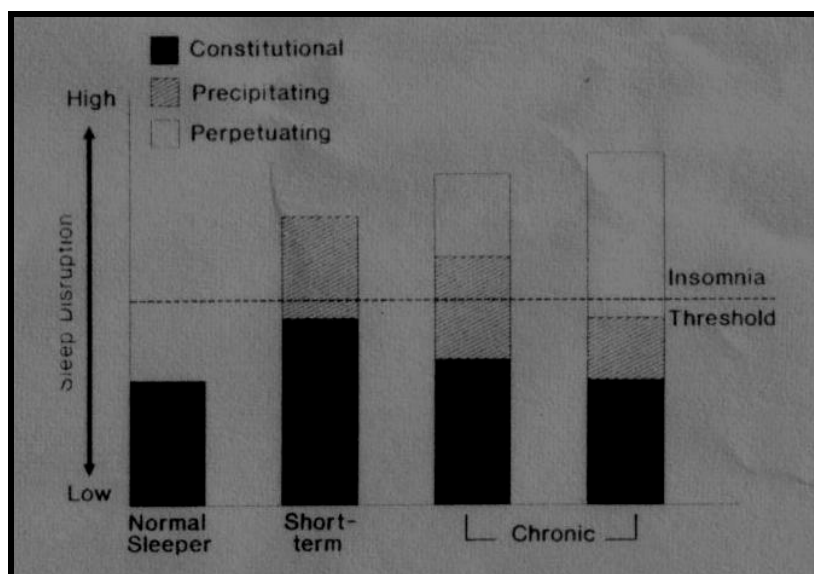


Figura 13.3: Factores conceptuales, que contribuyen al insomnio: constitucionales, de precipitación y de perpetuación (presente este último en el crónico); threshold (umbral). (WALSH, 1999).

Una alteración que puede observarse desde la infancia y en algunos casos desde el nacimiento es el llamado insomnio idiopático, que probablemente es el resultado de diversos mecanismos patofisiológicos; los pacientes tienen unos débiles mecanismos neurofisiológicos o neuroquímicos del sueño y pueden originarse en una lesión o defecto en los mecanismos de vigilia-sueño; la perturbación es objetivamente más severa que en otras formas del insomnio, con una latencia más larga al inicio del sueño y menor duración.

Se manifiestan en algunos pacientes con esta forma de insomnio, en registros polisomnográficos, señales anormales que indican una duración muy corta, una eficiencia baja y una débil definición de los estadios del sueño; el movimiento rápido de los ojos durante el REM es menos frecuente en esta forma del desorden que en otras, sugiriendo que pueden tener defectos neuroquímicos o anatómicos en las regiones del tronco cerebral que controlan el movimiento ocular y regulan el sueño y la vigilia; pueden mostrar además ligeros signos neurológicos, como dificultades de atención y concentración, dislexia y señales EEG anormales aunque benignas y difusas.

Entre los factores de orden extrínseco que afectan la calidad del sueño, precipitando y perpetuando el insomnio, citamos la higiene inadecuada del mismo; seguir un horario de vigilia-sueño irregular es un comportamiento corriente que conduce al insomnio; también las siestas y el uso excesivo de cafeína, nicotina y alcohol; ejercicios vigorosos y actividad mental cerca de las horas de dormir; uso habitual de la habitación para el desarrollo de actividades propias del estado de vigilia y un ambiente inadecuado para un sueño confortable, relacionado con la iluminación, la temperatura y los ruidos.

El insomnio asociado con dependencia de drogas o alcohol tiene una incidencia del 10% de los casos de insomnio que se trata en los centros de tratamiento de las alteraciones del sueño (período 1978-1982); en la población general los datos son menos precisos; algunas personas ingieren, aunque sólo sea de forma ocasional, bebidas alcohólicas para promover el sueño, pero aunque disminuye la latencia, aumenta el número de despertares durante la noche, disminuye el sueño REM e incrementa las ondas delta al comienzo del sueño.

El consumo crónico de alcohol como un hipnótico conduce rápidamente a la tolerancia de sus efectos y cuando el consumo de alcohol se reduce o elimina pueden producirse sueño fragmentado con despertares y vuelta al sueño, aspecto lívido, dolor de cabeza y inhibición de la insalivación; la somnolencia severa se puede dar si el consumidor crónico de alcohol deja de beberlo antes de irse a dormir; el diagnóstico de insomnio por dependencia de alcohol se da en personas que han consumido alcohol para dormir un mínimo de una dosis durante un mes.

Con respecto a las alteraciones que pueden causar en el sueño los estimulantes (cafeína, teofilina, cocaína o anfetaminas), citamos el incremento de la latencia del sueño, la reducción del tiempo de sueño, incremento del número de despertares y alteraciones en los estadios del sueño, particularmente en el sueño REM; el diagnóstico se establece determinando la asociación temporal entre los síntomas del insomnio y el uso de algún estimulante; el abandono de estas sustancias se asocia con somnolencia excesiva.

Así como la somnolencia es un estado fisiológico básico como el hambre y la sed, necesario para la supervivencia de los seres vivos, durante la vigilia su presencia puede estar condicionada por la cantidad y calidad del sueño nocturno, o por tratarse de una patología concreta, las denominadas hipersomnias, entre las cuales hemos descrito la narcolepsia.

También puede acontecer como síntoma asociado a estados patológicos, como en el caso del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) que se caracteriza por episodios de obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias superiores que

sobrevienen durante el sueño, asociados habitualmente con hipoxemia o reducción de la saturación de la oxihemoglobina e hipercapnia, y una somnolencia diurna excesiva.

Durante el sueño la respiración es dificultosa, pueden producirse ronquidos, tiraje, apnea y cianosis observable; durante el día la respiración suele ser bucal debido a la obstrucción nasal; ésta puede ser causada por hipertrofia adenoide o amigdalina, rinitis alérgica, pólipos nasales, infecciones faríngeas o macroglosia; también se evidencia hipersomnía, cefaleas matinales, irritabilidad y alteraciones de la conducta.

La forma severa puede asociarse con *cor pulmonale*, retraso del crecimiento y el desarrollo, y la muerte; puede diagnosticarse en cualquier edad pediátrica y después de la pubertad predomina en los varones; un 4-5% de la población general puede llegar a sufrirla; a largo plazo puede aumentar la presión sanguínea incrementando el riesgo de accidente cardiovascular.

Se han sugerido algunos factores genéticos en la etiología de la enfermedad debido a que las concordancias son mayores en gemelos monocigóticos que en dicigóticos respecto a ronquido habitual; se han investigado múltiples historias familiares y en uno de ellos realizado en japoneses con SAOS se halló un incremento sustancial en HLA A2 y B39; la agregación familiar se explica normalmente por el hecho de que los factores de riesgo básicos de esta enfermedad están determinados genéticamente, como el alcoholismo, obesidad, anatomía ósea sobre todo facial, factores predisponentes a la obstrucción de las vías aéreas.

La posible superposición genética entre la SAOS y la muerte súbita infantil, y el alto grado de concordancia en las respuestas quimiorreceptoras observadas en gemelos monocigóticos, sugieren la importancia de factores genéticos en la regulación del control central de la ventilación en la SAOS; el estudio comparativo de los diversos factores nombrados continúa aportando datos a la investigación.

Las anomalías craneofaciales son también factores predisponentes, sobre todo la hipoplasia del macizo facial central, macroglosia y retrognatía tienen un riesgo mayor; asimismo, si el control nervioso de las vías respiratorias superiores es anormal, aumenta la predisposición; de este modo se va instaurando la patología en estadios de evolución y según los resultados diagnósticos se establecen grados de severidad.

En contraste con otras alteraciones del sueño que consisten en un incremento o en una disminución de la cantidad del mismo, o las relacionadas con anomalías de la regulación circadiana del sueño-vigilia, las parasomnias se pueden definir como sucesos episódicos durante la noche, que se caracterizan por conductas motoras o vegetativas, que pueden interrumpir el sueño; no se conocen casos familiares y los sexos parecen estar afectados por igual. (BROUGHTON, 1999).

Las correlaciones EEG fueron descritas por primera vez por Oswald en 1959, quien notó la presencia en el estadio 1 del adormecimiento, de un pico de onda que ocurría en el momento de una contracción muscular espasmódica; los registros EMG superficiales fueron ampliamente descritos por Gastón y Broughton en 1965, que observaron unos breves cambios de potencial (75-250 ms) de gran amplitud que se producían bilateralmente y de forma sincronizada sobre los músculos homólogos en las regiones afectadas, acompañadas de un sobresalto, durante la transición del sueño a la

vigilia; se denominan contracciones mioclónicas y el diagnóstico diferencial en adolescentes debe hacerse sobre todo con la epilepsia mioclónica benigna.

Actualmente las parasomnias se clasifican en varios grupos, el primero de los cuales se refiere a la transición de la vigilia al sueño y comprende el citado anteriormente y la alteración del movimiento rítmico, que consiste en la realización de movimientos rítmicos estereotipados que comprenden grandes áreas corporales, generalmente de la cabeza y la nuca, o del cuerpo entero, que acaecen típicamente justo antes del inicio del sueño y persisten durante el primer estadio del mismo.

Los movimientos más frecuentes son golpes con la cabeza sobre la almohada o balanceo de todo el cuerpo estando en posición de decúbito prono, llegando a producirse escoriaciones en la barbilla; son típicas de la infancia, pero si permanecen durante la niñez, lo normal es que desaparezcan espontáneamente en la adolescencia.

Es un fenómeno más corriente en pediatría, pero también hay casos documentados en adultos; a pesar de la alteración estas personas están sanas y son normales, pero la persistencia en la adultez se asocia con psicopatologías que incluyen el autismo y el retraso mental.

El segundo grupo de parasomnias son las que afectan al sueño noREM, e incluyen el despertar confusional, el sonambulismo, los terrores nocturnos y la distonia nocturna paroxísmica; el llamado despertar confusional presenta episodios de confusión durante el sueño y al despertar, pero sin sonambulismo o terrores del sueño; se explican como inercia o embriaguez del sueño y surgen como resultado de un sueño profundo en la primera parte de la noche.

Durante estos momentos la persona se levanta parcialmente, con poca claridad para el entendimiento, desorientación témporoespacial, deterioro de la percepción, el comportamiento es a menudo bastante inapropiado, pocas veces se observa que sea agresivo y hay varios casos bien documentados de homicidios llevados a cabo en esas condiciones; demora o dura de varios minutos a horas y no se acuerdan de lo acaecido.

Son mucho más comunes en los niños y se consideran universales antes de los cinco años, son de condición benigna y desaparecen cuando avanza la edad; en adultos sin embargo, la condición puede ser más seria y estable, variando sólo los factores de precipitación; cualquier factor que favorece al sueño profundo o que perjudica la facilidad para despertarse puede predisponer a los despertares confusionales amnésicos; los factores principales son, entre otros, la corta edad o juventud, la fiebre y los sedantes del SNC.

Los despertares confusionales pueden estar asociados con enfermedades caracterizadas por un sueño perturbado, como las encefalopatías metabólicas, tóxicas o de otro tipo, hipersomnia idiopática y sintomática y síndrome de la apnea del sueño; se han registrado casos de despertar confusional idiopático con una historia familiar.

Los registros PSG han demostrado que los episodios típicos se inician durante el sueño de ondas lentas; fundamentalmente ocurren en el primer tercio del sueño nocturno, pero también han sido descritos durante siestas por la tarde; raramente

acompañan a los despertares del sueño REM después del cual se retorna rápidamente a un estado mental de claridad.

El EEG puede revelar una actividad residual de onda lenta, patrones de estadio 1, microsueños repetidos o un difuso ritmo alfa incompleto y repetido, indicando todo ello un despertar incompleto; los potenciales cerebrales evocados también han sido descritos cuando fueron alterados durante estas confusiones que acompañaban a los despertares experimentales forzados durante el sueño de ondas lentas.

El despertar confusional es una parasomnia que debe distinguirse de las del mismo grupo, sonambulismo, terrores nocturnos y el comportamiento desordenado del sueño REM, y más raramente de una crisis de epilepsia nocturna de tipo parcial complejo asociado con descargas EEG ictales y a menudo con ataques similares durante la vigilia diurna.

El tratamiento no es absolutamente necesario en el despertar confusional en niños ya que remite con la edad; estos eventos tienen causas precipitantes como la privación de sueño, el estrés y los sedantes del SNC, que sí deben evitarse; el tratamiento de las raras enfermedades asociadas a procesos metabólicos, está indicado para las formas sintomáticas; excepcionalmente, los intentos para aligerar el sueño y lograr un verdadero sueño a través de medicación con estimulantes ha demostrado ser útil.

El sonambulismo consiste en episodios recurrentes en los cuales el sujeto se levanta de un sueño profundo, típico del primer tercio, y sin despertarse exhibe un comportamiento automático, complejo, que incluye el caminar una cierta distancia; la comunicación dificultosa o imposible con los sonambulistas; unos patrones de comportamiento repetitivo pueden darse como símbolos, el niño que va a la cama de los padres, o una mujer adulta que realiza actividades en la casa, como preparar comida.

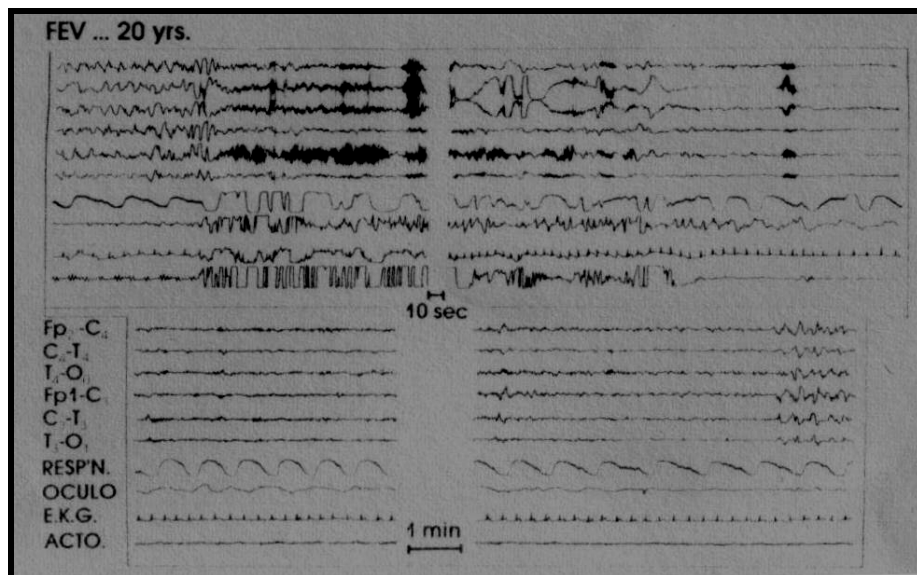


Figura 13.4: Sonambulismo en un joven de 26 años, registrado mediante electrodos de cable; se observa el comienzo del sueño de ondas lentas, seguido de un despertar y un movimiento que se registra al levantarse de la cama; el registro está interrumpido durante 10 segundos y a continuación se observa el estadio 1 quiescente cuando vuelve a la cama; un minuto después entra en el estadio 2. (BROUGHTON, 1999).

El paciente presenta en los relatos del sueño un síndrome de actividad comprensible, pueden hablar de manera inteligible, pero también llegar a la agresión si se intenta restringir su movilidad o provocarse lesiones; raramente los terrores del sueño pueden preceder a episodios de sonambulismo; en general, el paciente verdaderamente tiene dificultad para despertar, muestra confusión mental y amnesia respecto del suceso.

Puede darse a cualquier edad, es muy común en niños de cuatro a seis años pero frecuentemente desaparece en la adolescencia; casos adultos sin embargo, no son infrecuentes; tienen una historia familiar fuerte, es común hallar una historia personal o familiar asociada a las otras parasomnias del grupo, sobre todo los terrores y despertar confusional; los factores precipitantes que favorecen los episodios son los mismos que citábamos en la anterior parasomnia.

Los registros PSG obtenidos por Gastaut, Broughton y colaboradores y confirmados por un grupo de investigadores de Los Ángeles, encontraron que los episodios surgen durante el estadio 3 y 4 del sueño profundo; el diagnóstico no es tan sencillo, ya que debe realizarse de manera diferencial con respecto a los otros desórdenes del sueño noREM.

El tratamiento en niños es a menudo innecesario, se debe avisar a los padres que los episodios desaparecen con la edad; es importante minimizar las situaciones de riesgo cerrando puertas, ventanas y balcones y no dejando objetos cortantes y punzantes a su alcance; el tratamiento a los pacientes a base de medicación hipnótica se ha comprobado que es efectivo.

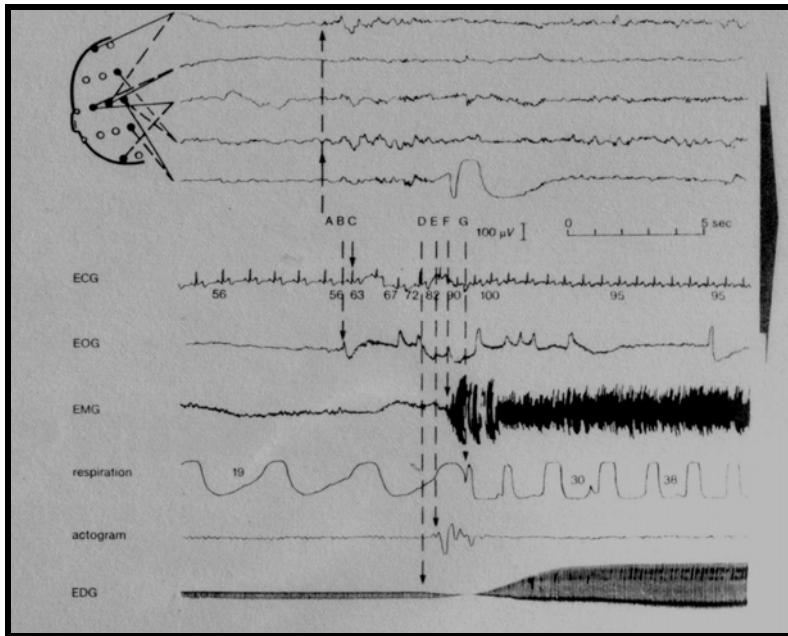
Los terrores nocturnos consisten típicamente en un sentarse súbito durante el sueño y emitir un grito aterrador, acompañado de una respiración agitada, midriasis y difícil de ser consolado; comienzan durante el sueño profundo en el primer tercio de la noche, sin embargo cuando son frecuentes, se pueden distribuir de forma difusa a lo largo de los períodos del sueño; como los ataques pueden darse también en las siestas, prefiere utilizarse el término terrores del sueño.

Una vez despierto, el sujeto a menudo recuerda la dificultad respiratoria y palpitations notorias, pero es improbable un recuerdo de actividad mental; si ocurre, se parece más a una fotografía que a una sucesión de hechos como ocurriría en un sueño; los ataques en niños se conocen como *pavor nocturnus* y en adultos ataques *incubus*; pueden darse desde la primera infancia en adelante; afecta al 3% de la población infantil y al 1% de los adultos.

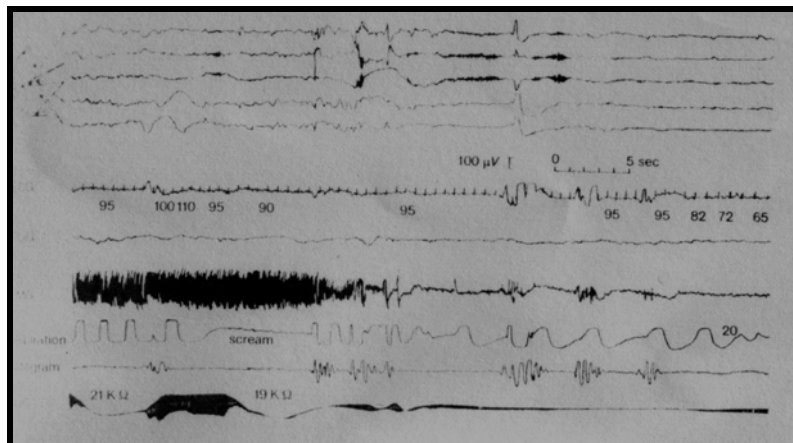
Se ha observado en familias y asociados al sonambulismo y al despertar confusional; entre sexos, se observa más en el masculino; los episodios infantiles tienen tendencia a remitir en la adolescencia; en adultos predominan en la franja de 20-30 años; los registros PSG obtenidos por Gastaut, Broughton y colaboradores confirmaron que se producen durante el sueño de ondas lentas.

Si ocurren varios en una sola noche pueden estar presentes también en el estadio 2 del sueño, con similar sintomatología a la descrita y además una reducción en la resistencia de la piel, lo cual evidencia una descarga autonómica aguda; hay una correlación entre la cantidad de sueño de ondas lentas previo y la intensidad de la descarga autonómica y se mide por el grado de taquicardia, que a veces se duplica.

En sujetos predisuestos, los ataques pueden obtenerse experimentalmente mediante despertares forzados durante el monitoreo de onda lenta; hay que establecer la distinción entre esta parasomnia y las pesadillas a las que luego nos referiremos; cuando los ataques son raros, el tratamiento es a menudo innecesario, pero avisándose a los padres; de todas maneras, los efectos supresores de las benzodiazepinas son de utilidad.



A



B

Figura 13.5: A: terrores nocturnos en el estadio 2 del sueño; el inicio secuencial de los cambios PSG se indican mediante letras: una serie de ondas delta o complejos K (A), movimientos oculares (B), taquicardia (C), reducción de la resistencia de la piel en electrodermografía (D), movimiento en la cama mediante actigrafía (E), incremento en la actividad EMG submental (F) y taquipnea (G). B: el EEG se desincroniza, el ritmo cardíaco se duplica hasta 110 pulsaciones por minuto, un intenso grito se oye y registra durante una espiración sostenida y la reducción de la resistencia dérmica continúa (sudoración); el ataque finaliza con varios movimientos corporales que son visibles en los canales actigráfico y EMG. (BROUGHTON, 1999).

La distonia paroxísmica nocturna consiste en episodios de movimientos descoordinados que se repiten de una manera estereotipada durante el sueño; puede presentarse en períodos cortos de entre 15-60 segundos que se repite varias veces por noche, o en otros más prolongados que pueden durar algo más de una hora, ambos de la misma naturaleza y que comienzan a partir de un sueño aparentemente tranquilo; las extremidades en posición abductora tanto en flexión como en extensión, los ojos abiertos pero insensibles, puede sentarse y volver a estirarse, o puede exhibir *opisthotonus*; también puede vocalizar, realizar movimientos “salvajes” o más lentos.

Los sujetos pueden despertarse durante los episodios no presentando dificultad para volverse a dormir; pero, evidentemente la calidad del sueño queda afectada, causando somnolencia diurna secundaria; si alguien duerme al lado puede sufrir lesiones; pueden repetirse durante varias noches o persistir; suelen comenzar en la infancia pero puede persistir en la edad adulta; la historia del nacimiento, el estado neurológico y el examen psicológico son, en general, normales.

En especial, los pacientes con la forma breve, pueden tener accesos leves también durante el día; es una parasomnia que muy improbablemente tienda a remitir espontáneamente; los registros PSG muestran que los ataques se dan exclusivamente durante el sueño noREM, mayoritariamente en el estadio 2, aunque también en los estadios 3 y 4.

Hay una desincronización EEG indicando un despertar sin descarga evidente; el tono muscular incrementado, rápidamente eclipsa los patrones de onda cerebral y justo antes de un episodio puede darse una pausa respiratoria central, un descenso del ritmo cardíaco o un cambio en la actividad electrodérmica; el diagnóstico diferencial con respecto a parasomnias similares es difícil y también con respecto al ataque de epilepsia con origen en el lóbulo frontal; de ordinario no se necesita tratamiento y en todo caso el paciente responde favorablemente a ellos respecto de la fisiología muscular.

El tercero de los grupos se refiere a los desórdenes en el sueño REM y citamos entre ellas las pesadillas, la alteración del comportamiento del sueño REM, la parálisis del sueño y las erecciones dolorosas; las primeras se manifiestan con una actividad mental de sueños, que sobresaltan al sujeto provocando el despertar; suele ocurrir en la segunda mitad de la noche antes de levantarse; raramente se acompaña de gritos, palpitaciones y respiración entrecortada; el aspecto sensorial es normal y la desorientación es leve.

Son comunes en los niños y también en adolescentes y en la edad adulta son esporádicas; es frecuente en personas vulnerables, con baja autoestima, en personas con tendencias artísticas y en militares como resultado de combates pueden producirse estados de shock con cierta recurrencia; el alcohol y los estimulantes, y el estrés diurno pueden ser causas de pesadillas.

El registro poligráfico muestra cambios en el sueño REM seguidos de un despertar que ocurre durante la secuencia del sueño (soñar) y pueden estar incrementados los movimientos oculares propios de este estadio y los potenciales del EMG; también un leve incremento de los ritmos cardíaco y respiratorio, pero al despertarse se normalizan estos síntomas; especialmente pueden ocurrir posteriormente a traumas severos, en los estadios 1 y 2 del sueño noREM; por esto también, el principal diagnóstico diferencial es respecto de los terrores del sueño.

El tratamiento de las pesadillas perturbadoras recurrentes es, a menudo, necesario si a la vez es recurrente el estrés; la psicoterapia es útil con respecto al refuerzo de la autoestima y al conocimiento de las características del sueño en general y concretamente de esta alteración; raramente los pacientes con pesadillas recurrentes necesitan medicación supresora del sueño REM.

Con respecto a la alteración del comportamiento durante el sueño REM, se caracteriza por la ausencia intermitente de la atonía normal en esta etapa asociada a la aparición de una actividad motora verdaderamente intensa asociada con la actividad mental; los movimientos son a menudo explosivos con espasmos musculares repentinos, saltos en la cama, colisiones ambulatorias con paredes y muebles y comportamientos que a menudo parecen representar sueños; en su estado más leve puede reducirse a movimientos de los miembros algunas veces por semana; se define como cíclico si se repite cada 90 minutos aproximadamente y varias veces por semana.

Al menos en un tercio de los pacientes un período prodrómico con vocalizaciones, chillidos y movimientos vigorosos precede durante algunos años los episodios característicos de la alteración; en una proporción similar hay una historia de neuropatología significativa como la demencia, la hemorragia subaracnoide, golpes, degeneración olivocerebelosa o la esclerosis múltiple, y también se asocia a alcohólicos crónicos.

A pesar de estas asociaciones, más del 60% de los casos son idiopáticos; la condición es en general orgánica y debida a una disfunción de los mecanismos del tronco cerebral que son responsables de la supresión normal del tono muscular en el sueño REM; los registros PSG evidencian características como períodos recurrentes de tono muscular durante el sueño REM y marcados incrementos de la actividad motora fásica, los movimientos oculares, breves potenciales bruscos y repentinos, y otros EMG fásicos más largos, de 0,5-2 segundos.

El diagnóstico diferencial es extenso y el tratamiento es a base de fármacos, 1-2 mg de benzodiazepinas antes de dormir, que aunque se conoce parcialmente el mecanismo de acción, suprime el comportamiento violento y la recurrencia; se debe evitar además, la proximidad de objetos que puedan dañarle; la interrupción de la medicación lleva inevitablemente a la aparición de los ataques.

La parálisis del sueño, a la que nos hemos referido en este mismo apartado junto a otras patologías por los factores genéticos y por ser propia de la narcolepsia, en forma aislada se caracteriza porque la cabeza, el tronco y los miembros permanecen paralizados en un estado de conciencia en el que se puede realizar el movimiento respiratorio en un cierto grado y mover los ojos; el paciente está asustado y se muestra vulnerable.

Los episodios pueden asociarse a patrones irregulares de vigilia-sueño como los que padecen los trabajadores a turnos, las personas que cambian de huso horario y los médicos internos o enfermeros; ambos sexos están afectados por igual y se observa que un tercio de la población lo puede haber padecido alguna vez en la vida.

Los registros PSG actualmente describen esta parasomnia asociada con la narcolepsia, mostraron que se dan en la transición al sueño REM y al final, consisten en la ausencia de tono muscular en EMG submentales o axiales y periféricas en asociación

con EEG de vigilia más patrones de parpadeo y de movimientos oculares estando despierto.

El diagnóstico diferencial raramente es problemático, porque los episodios son característicos, se refiere a la narcolepsia que incluye cataplexia, ataques de sueño irresistible, períodos de comienzo de sueño REM múltiple en el test de latencia múltiple y prueba de histocompatibilidad positiva para el HLA-DR2 y para el HLA-DQ.

El tratamiento consiste en mejorar la higiene del sueño y en casos crónicos o familiares la farmacoterapia es necesaria; el tratamiento usual se basa en fármacos para mejorar el sueño, administrado antes de dormir; en caso excepcional de resistencia al tratamiento común se usa un inhibidor de la monoamina oxidasa pensando en el riesgo de efectos secundarios y las necesarias precauciones en la dieta.

Es importante el informe médico al paciente adolescente, ya que esta sintomatología no responde a una patología psicológica, y menos psiquiátrica; la regulación de los hábitos horarios adaptados a la actividad escolar, que pueden incluir unas pocas siestas de 10-15 minutos las cuales resultan eficaces para combatir la somnolencia excesiva diurna, suele completarse con un tratamiento farmacológico basado en la utilización de estimulantes del SNC, administrado durante la mañana, no después de las 16 horas. (ESTIVILL, 1997).

Una parasomnia rara pero dolorosa que afecta al género masculino y pueden asociarse a sueños ligados a recuerdos, son las erecciones dolorosas, que en caso de que sean recurrentes pueden causar un tipo de insomnio por la imposibilidad de mantener el sueño; al mismo tiempo ocasiona somnolencia diurna, ansiedad e irritabilidad; es independiente de la fisiología durante la vigilia y puede estar asociada a fimosis.

Los registros PSG confirman la presencia de despertares recurrentes en el sueño REM asociados con las erecciones monitorizadas mediante observación o mediante dispositivos de detección de tensiones (galgas de tensión); los casos sintomáticos se tratan quirúrgicamente por la enfermedad subyacente; por su parte, en los casos idiopáticos, el síntoma desaparece espontáneamente, siendo en una mínima proporción, necesarios los fármacos supresores del REM.

La somniloquia y el bruxismo integran el cuarto grupo de las alteraciones que afectan los estadios 1, 2 y REM; la primera es un fenómeno frecuente e inocuo que se presenta preferentemente en la madrugada; se expresan sonidos verbales con poco contenido semántico, ligados normalmente a ensueños; puede haber risa, llanto, gritos, comentarios sin importancia, palabras aisladas o frases cortas que no se recuerdan al día siguiente; en adolescentes jóvenes pueden llegar a ser verdaderos discursos y no entrañan ninguna patología específica; suelen despertar a los hermanos que duermen en la habitación, aunque raramente se despiertan a sí mismos; en estados febriles pueden ser más evidentes.

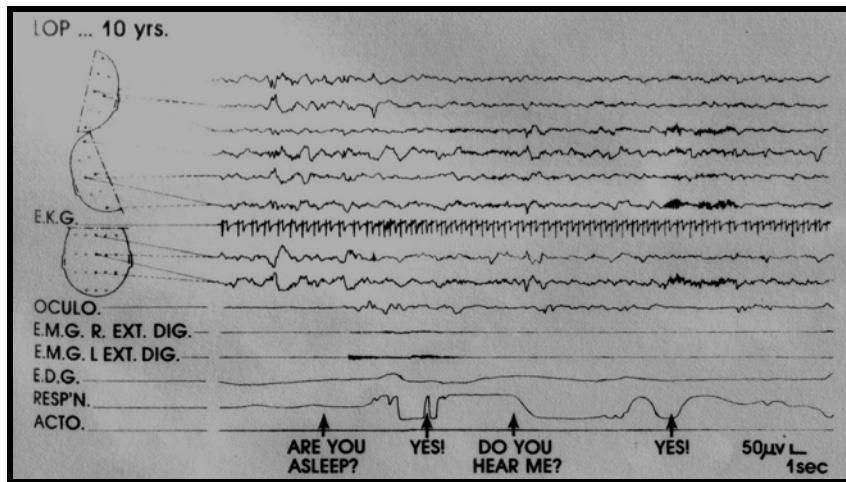


Figura 13.6: Somniloquia en sueño noREM, en el cual el registro poligráfico comienza en el estadio 2 o 3 del sueño; a este hablador crónico, un niño de diez años, se le preguntó: estás dormido? evocando la pregunta un complejo K; un despertar transitorio (vuelta al ritmo alfa) fue asociado con la respuesta: sí; el chico escuchó, entendió y contestó correctamente las dos preguntas mientras estaba dormido, despertándose sólo brevemente durante las respuestas; unos pocos segundos después lo despertaron y no recordó nada. (BROUGHTON, 1999).

El bruxismo o chirriar de dientes se produce con relativa frecuencia en niños, adolescentes y jóvenes, a causa de una contractura excesiva de los maxilares, que produce un ruido típico que no los despierta, pero puede ser oído por los demás; si la contractura es muy importante, puede provocar alteraciones en las piezas dentales y, para evitarlo, se utilizan prótesis de protección durante la noche.

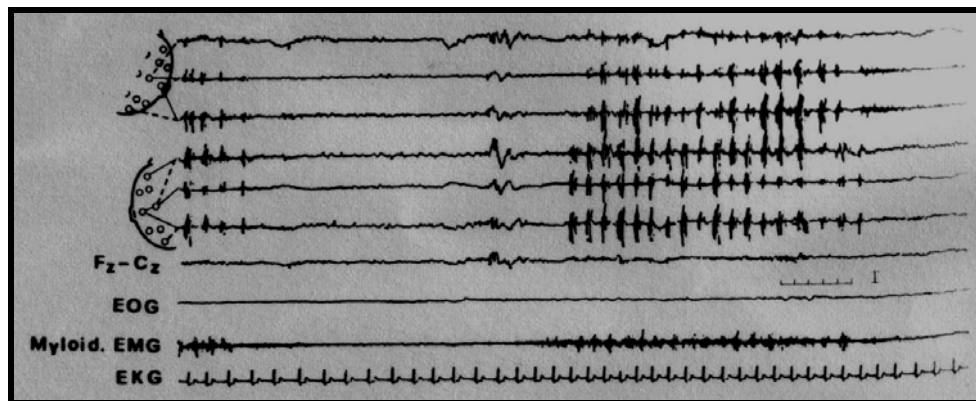


Figura 13.7: Bruxismo en una chica de 18 años, en una serie de cuatro episodios de chirriar de dientes seguidos de patrones de estadio 1, 2 (complejos K) y un cierto grado de despertar EEG asociado con el retorno a un EMG rítmico con una frecuencia de 0,5-1,0 Hz. (BROUGHTON, 1999).

En último término citamos una alteración que se presenta en cualquiera de los estadios del sueño, se trata de la enuresis o micciones involuntarias durante el sueño; a menudo se clasifican en primaria y secundaria; la primera se refiere a los pacientes que después de los cinco años no llegan a alcanzar una continencia urinaria completa; en la segunda, los pacientes después de aprender a controlar la vejiga durante al menos seis meses, pierden el control y vuelven a ser enuréticos.

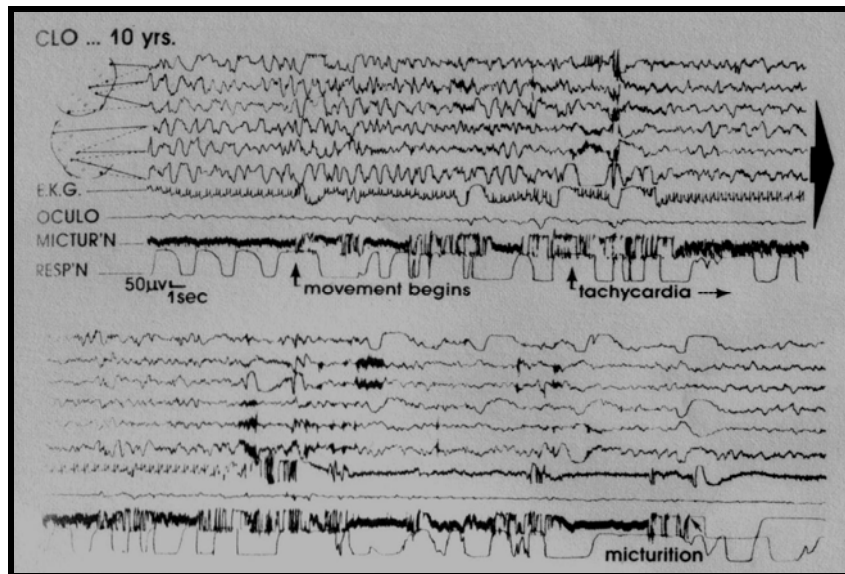


Figura 13.8: Episodio de enuresis nocturna en una nena de diez años, crónica, que comienza en el estadio 4 del sueño, se produce movimiento corporal, taquicardia, desincronización EEG evolucionando eventualmente hacia patrones de estadio 1; en la zona inferior derecha del registro se indica la micción por la pérdida de la línea negra de 60 Hz. (BROUGHTON, 1999).

También se puede clasificar la enuresis en idiopática y sintomática, asociándose esta última con patologías genitourinarias u otras; la enuresis primaria idiopática es la más frecuente; suele pasar en el primer tercio de la noche durante un despertar parcial o completo; durante la vigilia la continencia es normal; puede suceder también a sueños en que las imágenes son fluidos.

Después de los cinco años las causas pueden variar; en algunos niños existe una vejiga insensible, por otra parte puede que los hábitos higiénicos no han sido correctamente enseñados; la enuresis idiopática es más común en chicos varones de nivel socioeconómico bajo y en chicos internos, en adultos es muy infrecuente y puede estar asociada a otras patologías; mediante PSG se ha determinado que los episodios de enuresis se pueden producir en cualquiera de los estadios del sueño, con o sin despertar concomitante.

14- Farmacoterapia: melatonina exógena; benzodiacepinas y otros fármacos para niños y adolescentes; automedicación en estudiantes.

Basándonos en lo desarrollado en el apartado anterior, revisaremos algunos conceptos relacionados con la relación entre los sistemas vivos y los fármacos, así como también los efectos terapéuticos de estos últimos; teniendo en cuenta los objetivos generales de la acción farmacológica, recordaremos que un fármaco es una sustancia química que modifica la función fisiológica de un modo muy determinado; que actúan en los mamíferos, salvo contadas excepciones, sobre proteínas diana que pueden ser enzimas, transportadores, canales iónicos o receptores; son específicos respecto de las moléculas diana, aunque en muchos casos, al aumentar la dosis, éste puede actuar también sobre otras moléculas pudiendo dar lugar a efectos secundarios. (RANG, 2004).

La interacción entre la molécula del fármaco y el receptor que ella ocupa puede activarlo induciendo una respuesta tisular; la tendencia de un fármaco a unirse a los receptores depende de su afinidad, mientras que la tendencia a activarlo, una vez unido, dependerá de su actividad intrínseca o eficacia; generalmente los fármacos muy potentes tienen una gran afinidad por los receptores y ocupan una proporción importante de los mismos, incluso a concentraciones reducidas.

Los receptores son elementos de detección del sistema de comunicaciones químicas que coordina la función de las distintas células del organismo y en el que actúan como mensajeros las diferentes hormonas, transmisores y demás mediadores; muchos fármacos de uso terapéutico actúan como agonistas o antagonistas sobre receptores de mediadores endógenos conocidos.

En la mayoría de los casos, el mediador endógeno fue descubierto previamente a la caracterización farmacológica y bioquímica del receptor, aunque hay ejemplos de receptores de moléculas sintéticas, como las benzodiacepinas, para los que no se ha identificado ningún mediador endógeno; estos fármacos se unen a una región del complejo formado por receptor de 4-aminobutirato (GABA)/canal de cloruro controlado por un ligando, diferente del lugar de unión para el GABA; la mayoría de las benzodiacepinas facilitan la apertura del canal mediante el neurotransmisor inhibitorio GABA, aunque se sabe que algunos agonistas inversos producen el efecto contrario, es decir ansiedad y no tranquilidad.

Las benzodiacepinas son un ejemplo de fármacos que se unen a zonas accesorias de la proteína del canal modificando de ese modo la apertura del mismo; entre estos canales iónicos son especialmente importantes los controlados por el voltaje, sobre los cuales los fármacos pueden actuar indirectamente a través de proteínas G u otros intermediarios, o directamente uniéndose a la proteína del canal y modificando su función; éste es el caso de los canales de sodio controlados por el voltaje, en el cual la molécula del fármaco tapona físicamente el canal con lo que bloquea el paso de los iones.

La actividad experimental acerca del efecto de los fármacos sobre el sistema circadiano se suele determinar inyectando el fármaco directamente al núcleo supraquiasmático de los animales y estudiando sus efectos sobre el ritmo, por ejemplo de actividad motora, o *in vitro* inyectando el fármaco a cultivos de neuronas del NSQ o a cortes histológicos y estudiando el nuevo ritmo de actividad eléctrica; se cuantifican los cambios de fase que producen, calculando la curva de fase de respuesta (CFR) generada por la administración puntual de dicho fármaco; se estudia también si la sustancia puede bloquear los cambios de fase inducidos por pulsos de luz o por actividad motora. (DÍEZ, 1997).

Se han hallado una gran variedad de agentes farmacológicos que pueden afectar el sistema circadiano y la mayor parte de ellos son similares o idénticos a los neurotransmisores del NSQ; algunas sustancias como el glutamato incrementan la frecuencia de descarga en cortes histológicos y cultivos neuronales, e incrementan la actividad metabólica del NSQ.

La administración de GABA, neurotransmisor mayoritario en el citado núcleo, o la de su agonista muscimol, provoca cambios de fase en el ritmo de actividad motora del hamster, que se bloquea por bicuculina o picrotoxina, ambos antagonistas gabaérgicos; un gran número de fármacos de acción psicotrópica actúan también sobre el sistema circadiano, la mayor parte de ellos alargando el *tau* del ritmo, entre ellos, las benzodiacepinas, el litio y los antidepresivos tricíclicos.

Los métodos de bioanálisis sobre modelos *in vitro* e *in vivo*, permiten en los estudios cronobiológicos, la medición de la actividad farmacológica, el estudio del funcionamiento de los mediadores endógenos, y la evaluación de la toxicidad y los acontecimientos adversos de los fármacos; los ensayos clínicos a su vez, facilitan la evaluación de la eficacia de los tratamientos farmacológicos en la población.

Con referencia a la hormona melatonina, que ha sido objeto de estudios incluso en humanos voluntarios, los estudios más recientes sugieren que son necesarias altas dosis de melatonina durante la noche para inducir sensaciones de somnolencia y, en cambio, la administración de melatonina exógena 5 mg/día entre las 21 y las 23 no es efectiva, ya que se considera subordinado al incremento endógeno de la somnolencia nocturna y, ningún otro incremento en el sueño puede ser posible en individuos sanos sin alteraciones del sueño causadas por deficiencia de melatonina endógena; por lo tanto, es problemático el estudio de los casos en que se administra MEL exógena a personas sanas durante la noche. (TUREK, 1999).

Los trabajos de Lavie permitieron observar la relación precisa entre el incremento endógeno en la secreción de melatonina por la glándula pineal y la apertura de lo que él llamó el “portal del sueño” (*sleep-gate*); argumenta que la melatonina participa en la regulación del ciclo vigilia-sueño inhibiendo un sistema generador de la vigilia en el SNC, que ya se ha descrito en este trabajo.

Si se administra MEL por vía oral, de 0,3 a 1 g, unas dos horas antes de aquella en que se desee conciliar el sueño, al cabo de varias semanas el paciente logra sincronizar el ritmo vigilia-sueño; estos datos son consistentes también en el caso de personas ciegas que logran estabilizar el sueño nocturno, reduciéndose la necesidad de siestas diurnas; también se ha observado idéntico efecto en personas con síndrome de

retraso de fase o aquejados de insomnio secundario a cambios de huso horario o trabajos a turnos.

En tanto, los ritmos endógenos de temperatura, cortisol y melatonina continúan fisiológicamente normales; dado que la melatonina tiene una vida media inferior a la media hora, es improbable que actúe exclusivamente por efecto hipnótico; probablemente, una vez administrada inicie una serie de fenómenos en cascada que culmine a las 2-3 horas con la apertura de lo que se ha denominado “portal del sueño”.

Es aún pronto para afirmar que la MEL es efectiva para cualquier alteración particular del ciclo vigilia-sueño, y más aún para el uso indiscriminado mediante automedicación, lo que puede llevar a una disrupción del sueño normal en algunos individuos; Roth y Richardson, en 1997, apuntan que los estándares actuales para determinar la eficacia del sueño es la evidencia polisomnográfica del descenso de la latencia del sueño, la ausencia de despertares o estados de vigilia después del inicio del sueño y un incremento del tiempo total de sueño o eficiencia del sueño.

La efectividad del uso de melatonina exógena en individuos con cualquier forma particular de insomnio agudo o crónico no puede aún probarse sobre la base de los estándares actuales; queda por saber con más precisión si la melatonina será una ayuda útil para la gestión médica del insomnio, en que tipo de pacientes será beneficiosa y cómo puede compararse con otras terapias de comportamiento o farmacológicas.

Una gran parte de los fármacos somáticos o psicotrópicos, pueden modificar el sueño, con reacciones que dependen a la vez de la clase terapéutica y del modo de acción del medicamento; el conocimiento de estos efectos es importante a nivel práctico, pero en el plano teórico la respuesta farmacológica a un determinado medicamento, sus efectos bioquímicos, transmisores y receptores implicados en la regulación de la vigilia, son mejor conocidos en los animales, y la interpretación de los resultados en este género de estudios se hace ciertamente difícil. (GAILLARD, 1990).

La mayoría de los medicamentos no afectan un transmisor o un receptor único, pero lo hacen con una intensidad variable, aumentando la dificultad de la evidencia, especialmente en un tejido fuertemente integrado como es el del SNC; por otra parte, al ser administrado, llega a los sitios activos a través de la circulación sanguínea, representando una ventaja, pero también existe la dificultad de la estimación sobre su acción periférica y central.

Se agregan las dificultades acerca de las reacciones compensatorias por las cuales el organismo tiende a anular los efectos farmacológicos, ante una administración repetida, lo que constituye la tolerancia, o ante la suspensión del tratamiento, las modificaciones en sentido inverso que se producen y manifiestan como dependencia; el estudio detallado de estos fenómenos, y de los neurotransmisores implicados son el objeto de la farmacología del sueño.

Un neurotransmisor muy extendido en el SNC es el GABA, estimándose en alrededor de un tercio las sinapsis gabaérgicas, su actividad en el tejido nervioso es pre y postsináptica, y su función fisiológica la de limitar las descargas neuronales a fin de prevenir la difusión de la excitación a través de las diversas vías; sabemos que ciertas formas de epilepsia son debidas a una deficiencia en este transmisor.

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas, que durante los primeros tiempos de su utilización en terapéutica era relativamente misterioso, ha podido ser elucidado; las dos etapas más importantes han estado representadas por la puesta en evidencia de su efecto facilitador sobre la transmisión gabaérgica y por la identificación de los receptores específicos en el cerebro, cuya estructura molecular se conoce en detalle.

Existen dos tipos de receptores de benzodiazepinas, los de tipo central y periférico; los primeros se presentan únicamente en el cerebro y su activación determina todos los efectos farmacológicos de las mismas; está constituido por un complejo proteico situado en la membrana neuronal, que es a la vez receptor para el medicamento y para el neurotransmisor, y un canal destinado al paso de los iones cloro; al abrirse el canal, el GABA ejerce su efecto inhibitor y las benzodiazepinas facilitan su acción.

La densidad de los receptores centrales varía según las estructuras cerebrales, siendo elevada en el cortex, un poco menos en las diversas estructuras subcorticales como el sistema límbico, el tálamo o el cortex cerebeloso, débil en el tronco cerebral y prácticamente nula en la sustancia blanca y el cuerpo calloso; esta densidad es relativamente importante en ciertos núcleos del tronco cerebral como el *locus niger*, el rafe y el *locus coeruleus* que contienen neuronas monoaminérgicas.

Los agentes farmacológicos que se unen a los receptores centrales comprenden un amplio espectro que abarca los agonistas completos y parciales, agonistas inversos y antagonistas; las benzodiazepinas utilizadas en terapéutica como el diazepam y el flunitrazepam, son agonistas completos, con las cinco propiedades básicas, hipnótica, sedante, miorelajante, anticonvulsiva y ansiolítica.

Los agonistas inversos producen efectos opuestos, son estimulantes, aumentan el tono muscular, facilitan las convulsiones e inducen la ansiedad; un agonista parcial tiene una menor probabilidad de activar al receptor y para producir un efecto farmacológico deberá unirse a un mayor número de receptores y no siempre son suficientes en todo tipo de neuronas; los antagonistas, por su parte, se unen a los receptores sin activarlos y previenen la fijación de otro ligando activo, están desprovistos de acción farmacológica propia, pero impiden la de los agonistas.

La presencia de receptores de benzodiazepinas sugiere la posibilidad de un ligando endógeno, que sería un modulador natural de la transmisión gabaérgica; diversos compuestos fueron propuestos pero ninguno de ellos juega un rol significativo, al menos en lo concerniente al sueño; si existiera, un tratamiento con antagonistas debería modificar el sueño interfiriendo su acción fisiológica; sin embargo, los efectos de antagonistas de benzodiazepinas se explican por mecanismos diversos en los grupos neuronales centrales.

Las propiedades hipnóticas del flunitrazepam puede servir de prototipo para describir los efectos de cierta categoría de benzodiazepinas sobre el sueño humano; modifica el balance vigilia-sueño tanto en el sujeto normal como en el que padece insomnio, acelerando el adormecimiento y prolongando el sueño, reduciendo la vigilia y el estadio 1 del sueño; el estadio de sueño paradójico se inhibe al comienzo de la noche, lo que se traduce en una latencia aumentada, pero continúa normalmente, con la excepción de que una dosis elevada de medicación puede prolongar la inhibición inicial durante varias horas.

El sueño ortodoxo o profundo sufre cambios notables bajo el efecto del flunitrazepam, prolongándose el estadio 2; después de una dosis única, el estadio 4 comienza a aumentar durante las dos primeras horas de sueño, para disminuir luego de una manera continua y prolongada; si las dosis son repetidas, desaparece completamente y se restablece muy progresivamente una vez acabado el tratamiento; esta evolución, de todas maneras, no involucra a todos los elementos fisiológicos concomitantes del estadio 4, en el caso de la GH secretada normalmente al principio de la noche, no se produce disminución alguna.

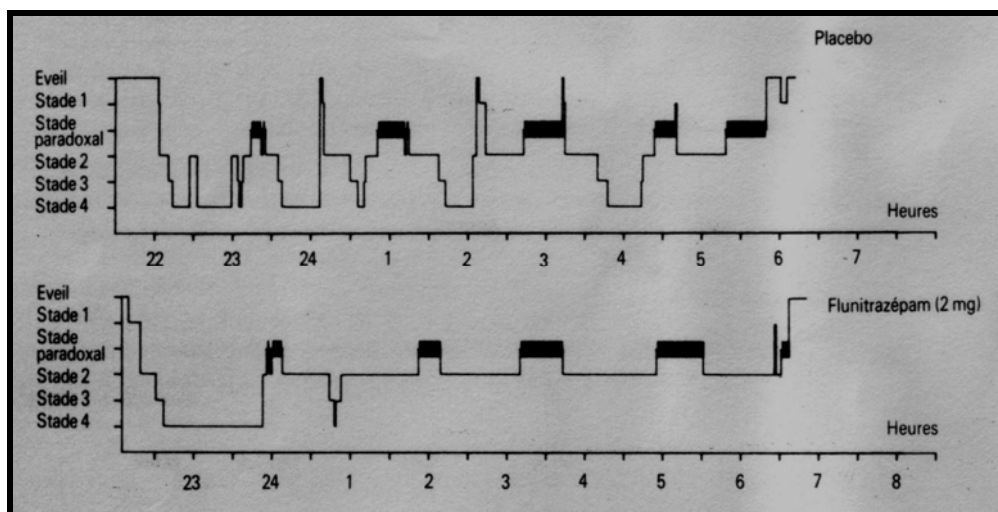


Figura 14.1: Efectos del flunitrazepam en un individuo normal; por comparación con el placebo se observa que acelera la instalación del sueño, aumenta el estadio 4 al comienzo de la noche, pero lo disminuye enseguida y retarda la aparición del sueño REM; las vigiliaciones intermitentes son suprimidas. (GAILLARD, 1990).

Este medicamento favorece la continuidad del sueño y reduce el número de estados de vigilia intermitentes, los cambios de estado y los movimientos del cuerpo, aunque no se descarta la influencia del componente subjetivo; los registros gráficos característicos también son modificados, las ondas lentas y los potenciales K del sueño ortodoxo disminuyen, los husos del sueño aumentan y los movimientos oculares del sueño REM se reducen fuertemente.

Luego de la suspensión del tratamiento con flunitrazepam, los efectos no desaparecen simultáneamente; el balance vigilia-sueño, el sueño REM y los husos se normalizan rápidamente, en alrededor de 24 horas, al tiempo que el sueño profundo y las ondas lentas lo hacen mucho más lentamente; el estadio 4, por ejemplo, queda disminuido durante un período de una semana aproximadamente.

El clonazepam, un agonista parcial específico de receptores centrales, produce menos cambios en el sueño que el anterior, a dosis comparables no afecta el equilibrio vigilia-sueño, inhibe el sueño REM de una manera limitada, pero aumenta de manera neta el estadio 2 y favorece la continuidad del sueño con la misma efectividad que el flunitrazepam, disminuyendo las vigiliaciones intermitentes.

El estadio 4 se ve aumentado y no disminuye hasta después del tratamiento; las ondas lentas EEG y los potenciales K disminuyen en forma similar a los agonistas

completos, al mismo tiempo que los husos del sueño no aumentan; disminuye también la densidad de los movimientos oculares rápidos del sueño REM, efecto idéntico al de los agonistas completos; no parece afectar más que una parte de los receptores activados por el flunitrazepam, aunque la misma es suficiente para producir una respuesta farmacológica en ciertos sistemas como los movimientos oculares rápidos, pero insuficiente en otros como los husos del sueño.

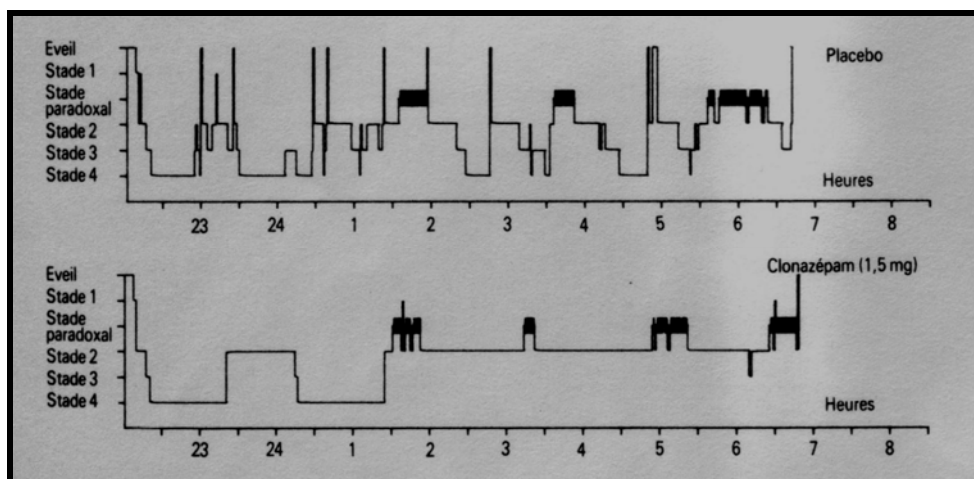


Figura 14.2: Efecto del clonazepam en un sujeto normal; suprime las vigiliaciones intermitentes que se observan en el placebo, aumenta el estadio 4 al principio de la noche y no modifica la latencia del sueño REM. (GAILLARD, 1990).

Muchos antidepresivos pueden causar modificaciones en el sueño a través de la inhibición de la recaptura de monoaminas, noradrenalina y serotonina; el efecto principal sobre el sueño en el hombre es una inhibición del estado paradoxal, aumentando la latencia e incluso puede llegar a suprimirlo; los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar la calidad de la vigilia pero causar insomnio; por otra parte, algunos fármacos que inducen el sueño suelen incrementar el tiempo total de sueño pero reducen el sueño REM, y se tarda semanas luego en resincronizar.

Los estimulantes como la cafeína, que determina perturbaciones en el sueño aumentando la vigilia tónica y fásica, han sido objeto de estudios relacionados con la farmacología del sueño; teniendo en cuenta las diferencias individuales la misma dosis afecta apenas a un individuo y perturba mucho más a otro, pero en general esta sustancia produce una disminución del estadio 4 del sueño, aumenta la vigilia y tiende a reducir ligeramente la latencia del estadio REM, actuando como agonista inverso de los receptores de benzodiazepinas.

Éstas últimas constituyen el grupo de fármacos hipnóticos más importante; la primera benzodiazepina, clordiazepóxido, se sintetizó en 1961 obteniéndose un anillo de siete miembros inusual, como resultado de una reacción no planificada en los laboratorios Hoffman la Roche; su inesperada actividad farmacológica se descubrió en una prueba de detección sistemática y muy pronto las benzodiazepinas pasaron a ser los fármacos más prescritos de toda la farmacopea. (RANG et al., 2004).

En la estructura química básica el anillo citado se une a otro aromático con cuatro grupos fundamentales, en los que pueden hacerse sustituciones sin pérdida de la actividad; se han probado y fabricado muchos compuestos, de los que se utilizan en

clínica unos veinte con acciones farmacológicas básicamente similares, aunque se ha comunicado un cierto grado de selectividad; además de su efecto hipnótico tienen acción ansiolítica, anticonvulsiva, relajante muscular y antidepressivo.

Se absorben bien por vía oral y pueden alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en alrededor de una hora, también por vía intravenosa e intramuscular, esta última de absorción más lenta; se unen fuertemente a las proteínas del plasma y su elevada liposolubilidad hace que se acumulen gradualmente en la grasa del organismo; en su metabolismo algunas producen metabolitos activos con una vida media larga que puede causar efectos acumulativos; según la duración del efecto, que es muy variable, se clasifican en compuestos de acción prolongada y de corta acción que se metabolizan de forma directa mediante conjugación con glucorónido; se excretan por la orina en forma de conjugados del mismo nombre.

En las sobredosis producen un sueño prolongado pero sin depresión grave de las funciones respiratoria y cardiovascular; sin embargo, en presencia de otros depresores del SNC, en especial el alcohol, pueden provocar una grave depresión respiratoria; la existencia de un antagonista eficaz, flumacénilo, permite contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda, lo que no sucede con otros depresores del sistema nervioso central, aunque en la práctica se suele dejar a los pacientes que duermen porque el antagonista podría provocar convulsiones.

Los principales efectos secundarios de las benzodiazepinas son somnolencia, confusión, amnesia y trastornos de la coordinación, con un notable deterioro de las habilidades manuales, tales como la conducción de vehículos; algunas han dejado de usarse como hipnóticos, sobre todo las de acción prolongada, porque pueden producir una alteración considerable del rendimiento laboral y la habilidad en la conducción el día después de la toma; la tolerancia o taquifilaxia, aumento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto deseado, es común a todas las benzodiazepinas, aunque inferior respecto del sueño, y lo mismo sucede con la dependencia que es su principal inconveniente; la primera es menos pronunciada que en el caso de los barbitúricos que causan taquifilaxia farmacológica debido a la inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco, un hecho que no sucede con las benzodiazepinas.

Los barbitúricos se unen también al complejo receptor de benzodiazepina, pero su sitio de reconocimiento no es el mismo; ejercen un efecto inhibitor sobre la actividad neuronal y actúan también sobre el canal del cloro, aunque de una manera diferente; el efecto hipnótico de algunos de ellos consiste en reducir la latencia del sueño y disminuyendo las vigiliaciones intermitentes a lo largo de la noche.

El sueño REM disminuye a la vez por reducción de la cantidad y de la duración de los episodios; la latencia de este estado también se halla reducida y la densidad de los movimientos oculares rápidos decrece en la misma medida que con las benzodiazepinas; la interrupción del tratamiento a base de barbitúricos puede inducir un desorden en el sueño REM acompañado de pesadillas; modifican también el sueño profundo; el estadio 2 se prolonga con disminución de los potenciales K, los husos del sueño aumentan poco y, contrariamente a lo que ocurre con las benzodiazepinas, el estadio 4 está levemente modificado; las interrupciones o vigiliaciones intermitentes pueden ser más o menos, y dependen también del estado subjetivo, lo que determina en conjunto la relativa calidad del sueño.

15- Calidad del sueño durante el crecimiento y desarrollo del adolescente; optimización de la vigilia; el ocio en las últimas horas de la tarde y en horas de la noche; actividad laboral en horas vespertinas y nocturnas en adolescentes y jóvenes estudiantes; adaptación horaria a la convivencia familiar y generacional.

La adolescencia, que etimológicamente deriva de la expresión latina *adolescencia*, la cual procede a su vez del verbo *adolescere* que significa cambio, crecimiento y maduración, comprende cronológicamente el período entre la niñez y la adultez, y abarca desde los primeros signos de la pubertad hasta la madurez psicológica del individuo.

Según se admite, entre los nueve y los dieciocho años, ambos inclusive, comprende una primera fase hasta los trece años y una segunda fase hasta los dieciocho aproximadamente; los cambios fisiológicos que se manifiestan morfológica y funcionalmente, así como los psicológicos, conducen a la expresión completa del dimorfismo sexual, la adquisición de la capacidad reproductora, la instauración de nuevas formas de comportamiento y la formación de la conducta.

Las características fisiológicas que identifican la adolescencia tienen su asiento en la secreción endocrina, hipotalámica, hipofisaria y gonadal; las gonadotropinas hipofisarias, hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) que comienzan a segregarse durante la vida fetal, se mantienen elevadas a lo largo de los primeros seis meses en niños y de los dos años en niñas, aproximadamente; tras este período, el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se inhibe hasta la pubertad en que se produce el correspondiente aumento de esteroides gonadales, que coincide en los chicos con el crecimiento y en las chicas con la instauración de la menarquía, momento en el cual se ha alcanzado gran parte de la estatura adulta. (MATAIX, 2002).

La FSH es responsable en el hombre de la espermatogénesis y en la mujer de la maduración del folículo de Graaf y producción de estrógenos por el mismo; la LH en el hombre estimula las células de Leydig que producen testosterona y en la mujer induce la ovulación (junto a la FSH) y la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo; es fundamental la hormona de crecimiento (GH) que desempeña un papel fundamental en el mismo respecto de los tejidos en general, aunque gran parte de sus efectos sobre el desarrollo óseo y el crecimiento lineal son mediados por el *factor de crecimiento similar a la insulina* (IGF-1), sintetizado en el hígado y en el propio cartílago de crecimiento.

La hipótesis de que el momento de la pubertad es estimulado, al menos en parte, por una señal metabólica que alerta al control central del eje reproductor, indicando que el cuerpo del sujeto es suficientemente grande y existe una adecuada energía metabólica para desarrollar la función reproductora, ha sido objeto de una gran atención en las últimas décadas.

En muchas especies, incluso el ser humano, la desnutrición puede retrasar el comienzo de la pubertad, o en situaciones de desnutrición crónica en adultos generar el retorno del eje reproductor al estado prepuberal; este hecho queda bien ilustrado en chicas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA), ya que durante el período en

que el peso corporal está disminuido, las pacientes con anorexia nerviosa presentan concentraciones séricas muy bajas de LH y FSH con pocos pulsos de LH, y ausencia de función ovárica cíclica; cuando ganan el suficiente peso como resultado de una nutrición adecuada, el reinicio de la función del eje reproductor sigue el patrón normal, con la presentación de pulsos nocturnos de LH. (BASDEMIR, 2000).

Entre los factores metabólicos implicados en el comienzo de la pubertad, las concentraciones séricas de leptina, péptido liberado desde los adipocitos, se correlacionan muy positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y, consiguientemente, transmiten la información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y a otros órganos.

La leptina también ejerce efectos relevantes sobre la homeostasis energética y la función neuroendocrinológica y, estudios recientes en humanos sugieren que puede ser un elemento metabólico importante en el comienzo de la pubertad, ya que los niveles basales en niños se duplican, aproximadamente, antes del comienzo de la pubertad y disminuyen tras el inicio a valores similares a los anteriores, los cuales permanecen estables durante más de dos años, aunque se observa incrementada en niñas, reflejando los cambios propios del dimorfismo sexual.

Es importante y necesaria la adecuada sincronización entre las diversas hormonas, las que citamos y también aquellas a las que nos hemos referido en apartados anteriores, de tal modo que una desincronización puede conducir a un retraso del crecimiento durante el desarrollo puberal; ellas influirán tanto en los caracteres sexuales primarios como en los secundarios, como así también en las características somáticas y metabólicas más sobresalientes, que permiten explicar el porqué de las recomendaciones nutricionales y las relacionadas con el ciclo vigilia-sueño.

Otros factores de influencia son el potencial genético, la actividad física, diversos tipos de estrés, el desorden horario, los accidentes y traumatismos, la ingesta alimentaria y el abuso de sustancias nocivas, consecuencias de la conducta de riesgo que caracteriza los años de la adolescencia; otras condiciones concretas que se presentan con significativa frecuencia y aumentan aún más los requerimientos, son las gestaciones en adolescentes, y los casos de actividad física intensa y habitual, con el agregado del consumo de anabolizantes concretamente de naturaleza esteroide, que pueden afectar la madurez sexual y detener el crecimiento antes de alcanzar la madurez ósea.

El rompimiento de una relación, una infección o incluso la ansiedad de presentar un examen para el cual no se está bien preparado, enfrentan el organismo a un estrés ante el cual el encéfalo y las glándulas suprarrenales deben actuar de manera eficaz; las hormonas corticoadrenales ajustan el metabolismo para satisfacer las demandas impuestas por la situación, mientras que la secreción medular de catecolaminas disponen el organismo preparándolo para la lucha o la huida.

De los esteroides sintetizados por la corteza suprarrenal, tres tipos de hormonas se producen en cantidades significativas: andrógeno, mineralocorticoides y glucocorticoides; el andrógeno, en los tejidos, se convierte en testosterona, principal hormona sexual masculina, que en los varones no es significativa debido a que los testículos elaboran una cantidad mucho mayor; sin embargo, en las mujeres, el andrógeno producido por el cortex adrenal constituye la mayor parte de la hormona circulante en sangre. (VILLÉE, 1998).

A los glucocorticoides, especialmente el cortisol o hidrocortisona, nos referimos en apartados anteriores, y en cuanto al tercer grupo, que regula el equilibrio hídrico y salino, sobre todo entre sodio y potasio, la principal hormona es la aldosterona; en respuesta a su secreción los riñones reabsorben más sodio y excretan más potasio; el incremento de sodio determina un incremento de volumen del líquido extracelular, que a su vez causa el aumento del volumen sanguíneo y una mayor presión sanguínea.

Algunas formas de estrés son de corta duración y rápida reacción y resolución; pero el llamado “crónico” puede producir efectos colaterales resultantes de la elevada concentración de glucocorticoides; afectan la capacidad de las neuronas de soportar factores fisiológicos adversos como la reducción del riego sanguíneo o la oxigenación del encéfalo; los daños también se producen a nivel del encéfalo, como la degeneración de neuronas en el hipocampo, la cual puede ocasionar daños que afectan los procesos del aprendizaje y aptitudes como la memoria.

La sucesión de cambios fisiológicos que caracterizan la adolescencia modifican el comportamiento emocional y social, por afectación de su personalidad; ellos le producen extrañeza e inseguridad y le conducen a una sobrevaloración de su imagen corporal, lo cual incide en sus hábitos; el desarrollo intelectual, caracterizado por la iniciación y el fortalecimiento del pensamiento lógico-abstracto, con capacidad de deducción, formulación de hipótesis y deformación de lo esencial y lo accesorio, es también determinante; en el aspecto psicosocial, su natural aislamiento sólo consigue franquearlo el grupo de amigos, los cuales ejercen influencia, incluso en los temas más elementales como la alimentación, los horarios y el sueño.

Los cambios fisiológicos que se producen a nivel de los aparatos de la vida vegetativa durante el sueño constituyen un aspecto importante del mismo que adquieren relevancia en una etapa de crecimiento y formación de hábitos saludables; con respecto al aparato respiratorio, su fisiología está controlada durante la vigilia y el sueño, por dos sistemas independientes, el metabólico o automático y el voluntario o de comportamiento; durante la vigilia este último, que se origina en el cortex cerebral, regula además la fonación y la articulación del habla. (CHOKROVERTY, 1999).

Durante el sueño la estimulación nerviosa se limita al control automático y la ritmogénesis respiratoria depende de señales tónicas entre las estructuras periféricas y centrales que convergen en las neuronas respiratorias medulares que controlan la frecuencia, el ritmo y la amplitud de la respiración y de la homeostasis interna; este sistema relaciona especialmente el tracto corticobulbar y corticoespinal con las neuronas respiratorias espinales motoras, donde las fibras se integran a las reticuloespinales originadas en las neuronas respiratorias medulares automáticas.

En personas normales tanto durante el sueño noREM como en el sueño REM, se observan claras alteraciones en el volumen de aire respirado, la ventilación alveolar, los gases en sangre y la frecuencia y el ritmo respiratorios; en el sueño noREM el volumen respirado por minuto desciende y, se acepta también una disminución similar en el REM; hay un marcado descenso del volumen de CO₂ y O₂ durante el sueño y el metabolismo se ralentiza para acelerarse lentamente hacia la madrugada; paralelamente cae la ventilación, pero el incremento de la presión parcial en sangre del CO₂ se debe a la hipoventilación alveolar más que a la reducción metabólica; un incremento mayor de la presión de este gas podría provocar un despertar definido durante el sueño, mientras

que la saturación de oxígeno debería descender a un 75% antes de que una persona normal se despierte.

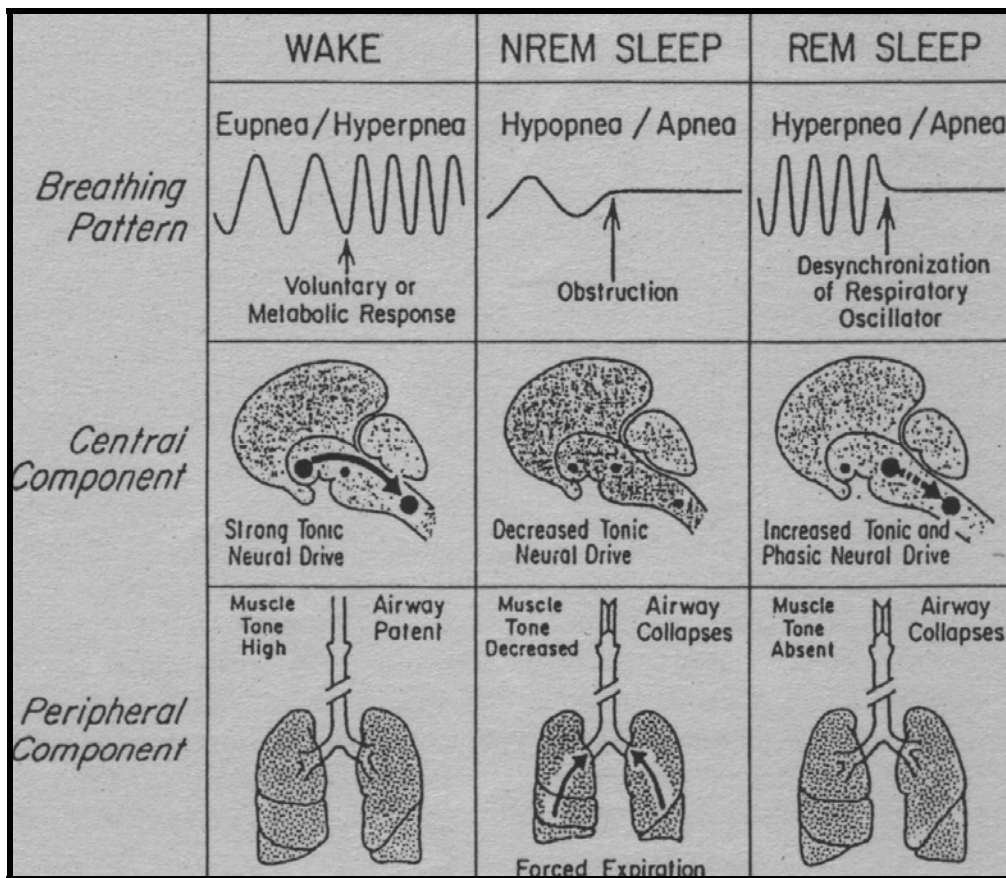


Figura 15.1: Patrones de respiración (breathing pattern), componente central (central component) y componente periférico (peripheral component), durante la vigilia (wake), el sueño (sleep) noREM y el sueño REM. (HOBSON, 1999).

La resistencia de las vías aéreas superiores se incrementa durante el sueño como resultado de hipotonía en el músculo dilatante de la vía aérea superior, también hay hipotonía en los músculos intercostales y atonía durante el sueño REM; las actividades fásicas del diafragma se mantienen pero la actividad tónica se reduce en esta etapa; como resultado de la posición supina y la hipotonía de los músculos intercostales se reduce la capacidad residual funcional.

Por su parte la estimulación laríngea, que causa normalmente la respuesta refleja de la tos, desciende durante ambos estados del sueño, más acusado en el REM; por tanto, la eliminación de los contenidos gástricos aspirados se resiente durante el sueño y también puede producirse apnea obstructiva del sueño, que podría ser causa de muerte súbita en infantes; los cambios a nivel del aparato circulatorio y en el corazón incluyen alteraciones en la frecuencia y en la respuesta cardíaca, y en la circulación, cambios en la presión sanguínea, en la resistencia vascular periférica y en el flujo sanguíneo de sistemas y regiones; la primera desciende en el sueño noREM, bradicardia debida al incremento tónico en la actividad parasimpática; los valores de frecuencia son oscilantes durante el REM y la bradicardia puede acusarse por la reducción tónica simpática.

El flujo sanguíneo vascular cutáneo, muscular y mesentérico muestra un ligero cambio durante el sueño noREM, pero el flujo sanguíneo se incrementa junto con la vasodilatación durante el REM; el flujo sanguíneo cerebral se incrementa durante el noREM pero es máximo durante el REM.

Los mayores incrementos se producen en el hipotálamo y en las estructuras del tronco cerebral, y los menores en el cortex y la sustancia blanca; estos cambios hemodinámicos se dan como resultado de alteraciones en el sistema nervioso autónomo; en general, la actividad parasimpática predomina sobre todo en el REM y se suma a una inhibición simpática en esta etapa.

Mientras que la necesidad de dormir y las consecuencias de la privación del sueño van teniendo un mayor reconocimiento por parte de la sociedad en general y de los profesionales de la salud, continúa en la actualidad la búsqueda de una mayor comprensión de la función del sueño.

La experimentación en animales demuestra la importancia a través de la aparición de lesiones cutáneas, pérdida de peso a pesar de las grandes ingestas de alimentos, lo que indica un aumento del gasto energético y la implicación del sueño en el metabolismo, y puede sobrevenir la muerte. (ZEE, 1999).

Similares hallazgos se han obtenido en estudios con privación selectiva de sueño REM y de sueño de onda lenta; aunque hay disponibles una gran cantidad de datos sobre los efectos fisiológicos, psicológicos y electroencefalográficos de la privación del sueño en humanos, los resultados son mucho menos dramáticos que en animales; lo que es evidente es que una cantidad y una calidad de sueño inadecuada tiene un profundo impacto negativo sobre el estado de vigilancia o alerta, el rendimiento físico y neuropsicológico y la salud del individuo.

El rol del sueño de onda lenta ha sido un área de gran interés, porque siguiendo una privación del sueño, la recuperación se caracteriza por un incremento de la cantidad del noREM, sugiriendo que éste cubre una necesidad esencial; la secreción de GH ocurre durante el sueño de onda lenta y el descenso en los niveles de la misma con la edad pueden estar correlacionados con el decrecer del sueño noREM al avanzar ésta y contribuir a la prevalencia de los desórdenes del sueño en la vejez; por otra parte, el sueño de onda lenta puede jugar un rol potencialmente significativo en la mejora de los moduladores del sistema inmune como la interleucina y los factores de necrosis tumoral.

La fase del sueño REM, que se asocia al soñar, considerado como un proceso emocional, ha permitido estudiar la relación con la actividad cognitiva durante el sueño; estudios recientes basados en la utilización de tomografía por emisión positrónica (PET) permitieron observar que la amígdala, entre otras áreas, se activa durante el sueño REM.

La investigación actual acerca del sueño ha proporcionado conocimientos importantes sobre los mecanismos fisiológicos, neurocelulares y neuroquímicos involucrados en la generación del sueño REM, de los cuales han surgido teorías sobre su función; éstas incluyen el mantenimiento de los sistemas catecolamínicos en el SNC, la regulación de los receptores norepinefrínicos centrales, mejorando la capacidad del organismo para mantener la atención durante la vigilia, la modulación del

comportamiento y los estados de ánimo bajo el efecto de las motivaciones, y también en el procesado de la información.

Probablemente, la función más intrigante y mejor estudiada relacionada con el sueño REM es la posible función del mismo de facilitar o promover el aprendizaje y la aptitud de la memoria; estudios en animales evidenciaron el incremento de sueño REM después de procesos de aprendizaje, y al mismo tiempo, su privación daña la capacidad de retención.

También se ha planteado que puede ser un mecanismo para “desaprender” determinadas informaciones irrelevantes; la relación con los procesos nemotécnicos de esta fase del sueño se sustentó en el informe de unos estudios realizados en humanos en los que se observó una mejora en el funcionamiento, en una tarea de percepción realizada luego de levantarse de un sueño normal, mientras que en los individuos en los que se había registrado un sueño REM alterado no se observaba; sin embargo, otros estudios no fueron tan determinantes.

La gran cantidad de sueño en los infantes sugiere que tiene un rol importante en los animales en desarrollo; por ejemplo, el sueño REM reclama una gran atención debido a que se lo considera como un estado que puede facilitar el desarrollo cerebral; los infantes parecen necesitar más cantidad del mismo, ya que, como hemos visto en un apartado anterior, ésta disminuye con la edad; la activación cerebral es importante para el desarrollo neural y el sueño REM proporciona estimulación cerebral endógena cuando la proporción de vigilia es poca; dos tipos de experimentos proporcionan evidencias sobre el tema; en primer lugar, estudios correlativos han relacionado la cantidad de sueño REM, o la actividad fásica del sueño paradójico, y el desarrollo cerebral.

Ello se ha comprobado en ratas jóvenes, de treinta o más días, colocadas en un ambiente óptimo, el peso y las densidades sinápticas de su cerebro se incrementan y estos cambios están asociados con el sueño REM incrementado; en ratas los REM fásicos aumentan tanto en duración como en intensidad durante este sueño cercano al momento de abrir los ojos; este incremento también se observa en crías de algunas especies y se asocia con la activación visual previa al despertarse. (DAVIS et al., 1999).

En segundo lugar, la función del sueño REM ha sido estudiada privando a infantes de esta fase del sueño o de sus fenómenos propios; la privación de sueño neonatal es muy difícil de provocar, ya que la presión de sueño es muy fuerte en infantes y, la mayoría de estos estudios han de acudir a los bloqueadores farmacológicos del sueño paradójico; la supresión farmacológica de éste lleva a déficits crónicos en el comportamiento sexual y del sueño, y agresividad, en la vida adulta.

Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela debido a los múltiples efectos que estas drogas tienen en el cerebro en desarrollo y por los resultados de experimentos que sugieren que la privación de sueño REM neonatal no es el factor causal de los déficits de comportamiento del sueño en adultos; en los primeros trabajos de este tipo se utilizó un bloqueador farmacológico que elevaba tanto la serotonina como la noradrenalina, y el efecto fue la supresión del sueño REM; el uso de agentes más selectivos ha logrado suprimir este estadio elevando tanto una como la otra y el incremento de la segunda evitó los efectos a largo plazo; se deduce por esto que dichos

efectos deben atribuirse al incremento de serotonina, más que a la pérdida de sueño paradójico *per se*.

DAVENNE y ADRIEN en 1984, OKSEBERG et al., en 1996, y POMPEIANO et al., en 1995, han demostrado independientemente el posible rol del sueño REM en el desarrollo del sistema visual; en los primeros estudios los registros PGO alcanzaron su máxima expresión durante la etapa, se eliminó en gatitos neonatos mediante lesiones bilaterales de los centros PGO del tronco cerebral y durante el desarrollo resultaron unas neuronas geniculares laterales más pequeñas y una respuesta inferior a la estimulación óptica.

Estos hallazgos sugieren que la actividad fásica del sueño REM puede ser importante para el desarrollo de las neuronas geniculares laterales; los estudios de los otros equipos llegaron a conclusiones similares, las cuales sugieren que la actividad cerebral durante el sueño paradójico puede jugar un rol en el establecimiento de patrones particulares de conectividad que ocurren durante “períodos críticos” en el cerebro en desarrollo.

Por su parte, que el sueño noREM tiene presencia en el desarrollo tanto de ratones neonatos como en humanos, se ha estudiado con respecto a la formación de los patrones tálamocorticales e intracorticales de inervación, con los cuales coincide en el proceso de maduración, como así también con períodos de sinaptogénesis elevada; este sueño se asocia con dos importantes procesos en el remodelado sináptico que son el aumento del Ca^{2+} intracelular y su actividad sincronizada en las redes neuronales; durante el sueño noREM, los patrones de vigilia de la actividad neuronal se reactivan, sugiriendo que la información adquirida durante la misma se sigue procesando durante el sueño.

Por tanto, es posible que esta etapa contribuya al remodelado sináptico, proporcionando una fuente endógena de actividad repetitiva y sincronizada en vías neuronales específicas; el sueño noREM puede, de este modo, reponer o reacondicionar los sustratos neuronales reducidos durante la actividad neural, característica del cerebro que madura.

Paralelamente a la maduración del sueño noREM se produce un incremento en el desarrollo durante la actividad vígil y el metabolismo cerebral; por consiguiente, el mismo puede ser importante en la restitución de los sustratos neuronales “consumidos” durante el desarrollo cerebral; la homeostasis cognitiva y emocional, principales beneficiarios subjetivos del sueño, puede ser mediada mediante la inversión del equilibrio neuromodulador del estado de vigilia, en el sueño REM.

Contribuyendo aún más a la idea del sueño como función anabólica activa, citamos la superabundancia de sueño en el comienzo de la vida; el sueño REM predomina en el útero donde la activación de su patrón estereotípico y su microambiente químico específico pueden promover el desarrollo del sistema nervioso central, una función que se va reduciendo como lo hace el mismo sueño paradójico en la infancia; el crecimiento y el desarrollo pueden además ser mejorados por la liberación de GH y gonadotropinas durante el sueño noREM, funciones que también decrecen juntas al final de la tercera década de vida, cuando el crecimiento y la madurez sexual se completan.

La teoría del sueño llamada de la recuperación se sustenta también en el reconocimiento de que el comportamiento del mismo es de ahorro energético, que incluye el calor, y que tiende a darse durante la noche cuando las temperaturas son bajas; la ganancia de seguridad y calor, el concepto ecológico de “soporte, abrigo y espacio”, de las crías de los depredadores, se produce porque los miembros más vulnerables de las especies duermen en sus nidos. (HOBSON, 1999).

Es claro que el sueño tiene profundos efectos sobre muchas variables fisiológicas y hormonales; por ejemplo, los reflejos de las vías respiratorias y la reactividad de la musculatura bronquial se alteran durante el sueño en aproximadamente dos tercios de las personas asmáticas; recordemos además que durante el sueño de ondas lentas, descienden los ritmos cardíaco y respiratorio, la presión sanguínea y la actividad metabólica; mientras tanto en el sueño REM la respiración es irregular, la sensibilidad a los niveles de oxígeno y dióxido de carbono se altera, la frecuencia cardíaca se incrementa y se hace más variable y la presión sanguínea muestra aumentos transitorios.

La importancia de mantener un sueño óptimo y una organización temporal circadiana se comprueba por las alteraciones que se pueden producir, tanto en circunstancias voluntarias como el jet-lag o el trabajo a turnos, como también involuntarias como la enfermedad y la edad avanzada, y que llegan a causar un impacto severo en la salud y el desarrollo, en el rendimiento y la productividad, y también en la seguridad de los seres humanos, considerando que la eficacia del mismo, aumenta con una cantidad adecuada en un horario regular.

Un estudio realizado en el 2003 por LOUZADA y MENNA-BARRETO, del Departamento de Fisiología de la Universidad de San Pablo, en Brasil, trata sobre la influencia del contexto social en la expresión del ciclo sueño-vigilia en la adolescencia; está basado en los cambios del mismo con la edad y el desarrollo, expresa que durante esta etapa hay una reducción del sueño nocturno y se produce una diferencia en la duración entre los días de semana y los festivos, en general los fines de semana.

Fueron investigados además, los patrones del ciclo vigilia-sueño en poblaciones de diferentes ambientes, una urbana y dos no urbanas; 423 adolescentes que estudiaban por la mañana participaron en un estudio que observó algunas características del ciclo basándose en un cuestionario previamente validado mediante un estudio actigráfico; los resultados acerca de las horas de irse a dormir y levantarse de los adolescentes de la ciudad, respecto de los de ambiente rural, refiere que los primeros se van a dormir y se levantan más tarde.

Un elemento de importancia en el contexto social es el denominado “ruido de fondo” que en los países industrializados crece desde mediados del siglo XX a razón de un decibel, aproximadamente, por año, y al que la población se halla expuesta, sobre todo, en las dos terceras partes del día que corresponden a la vigilia, según ha calculado la Organización Mundial de la Salud.

La responsabilidad de las instituciones, manifestada a lo largo de la historia, nos hace saber que en el año 600 a.C., en la ciudad de Sibari estaba prohibido a los artesanos trabajar con martillos dentro de los muros de la ciudad, y en 1617 la Facultad de Jurisprudencia de Leipzig establecía que ningún artesano que hiciese ruido podría habitar en el mismo barrio que los “doctores”; actualmente, el Departament de Medi

Ambient de la Generalitat de Catalunya ha editado algunas publicaciones referentes a la evaluación de los niveles de ruido y el diseño de medidas para minimizarlo y resolver los problemas que ocasiona.

La denominada contaminación sonora o acústica, en el ambiente doméstico, la calle o los locales de ocio, es nociva no sólo para el órgano auditivo sino para el conjunto del organismo, especialmente el SNC; la exposición al ruido aumenta la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno, la presión arterial y produce trastornos en la motilidad visceral.

Durante el sueño no solamente perturba el descanso nocturno sino también la actividad onírica, pudiendo afectar el equilibrio psíquico, aumentando el estrés y la ansiedad; no menos perjudicial es el conjunto de impactos sonoros y visuales provenientes de aparatos de televisión, consolas y ordenadores, en horas vespertinas y nocturnas; gracias a los mismos avances tecnológicos que proveen a los adolescentes de discretos auriculares, se realizan preservando, paradójicamente, la tranquilidad hogareña y pasando desapercibidos por los padres.

Con respecto a la secuenciación de actividades propias de su edad y condición, como adolescente escolarizado, durante las horas de vigilia desarrolla a lo largo de la semana una gran cantidad de actividades, especialmente intelectuales, que le exigen un despliegue de facultades, inteligencia y voluntad, y de aptitudes, concentración de la atención, memoria e imaginación, que responden a veces a un interés inmediato y espontáneo, mientras que con frecuencia requieren un considerable esfuerzo.

El grupo constituido por SÁIZ et al., 1998, del Departamento de Psicología de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, estudió el efecto de la hora del día en tareas matemáticas en una muestra de escolares españoles: 18 niños de 5 años de edad, alumnos de preescolar; 32 niños de 8 años, de 3º de primaria; y 25 niños de 11 años de 6º curso; utilizándose un diseño del que fueron excluidos los que presentaban problemas graves de aprendizaje.

Dicho trabajo ofrece una reseña histórica que refiere el continuado interés sobre el tema entre finales del siglo XIX y principios del XX, la disminución a mediados de la década de 1930 de este tipo de trabajos debido a la poca uniformidad de los resultados, y la recuperación de las investigaciones a partir de 1950, aunque centrada más en el marco industrial que en el escolar; apuntan que en estos últimos años se ha reavivado el interés por el estudio de los ritmos en escolares, bien para establecer la ontogénesis de los mismos, o como un deseo renovado de planificar adecuadamente los horarios escolares.

El procedimiento incluyó sesiones de entrenamiento para evitar los efectos del aprendizaje y la recogida de datos se llevó a cabo durante seis días, realizándose pruebas de cálculo en cuatro sesiones diarias, a las 9,15-11,30-15,15-16,30 horas, es decir, al inicio y final de las clases de la mañana y de la tarde; los resultados mostraron un ritmo de ejecución a lo largo de la jornada escolar, muy similar para todos los grupos de edad.

La ejecución en la primera hora de la mañana fue marcadamente inferior al resto de las sesiones medidas, pero no se observaron diferencias significativas entre la ejecución en horas de mañana y tarde; sí se produce una mejor realización en las

segunda y cuarta sesiones respecto de la primera y tercera, hecho que es valorado por el grupo de estudio como un efecto no favorecedor respecto de lo que a menudo se suele hacer en el marco académico.

La investigación actual, que abarca aspectos diversos alrededor del concepto tiempo, ha abordado un tema no menos importante; MÜNTE et al., del Departamento de Ciencias Cognitivas de la Universidad de California, San Diego, publicaron en Nature, en 1998, un trabajo sobre la actividad nemotécnica cerebral para comprender el tiempo a través de las oraciones gramaticales que expresan antes o después.

Está basado en la concepción del tiempo como un orden secuencial de sucesos del mundo real, del pasado al presente y de éste al futuro, que da vida a la manera como expresamos ese tiempo y a la vez procesamos las frases pronunciadas o escritas referidas a eventos temporales en tiempo real; palabras como antes y después nos brindan una libertad lingüística para expresar una serie de sucesos reales o imaginarios en cualquier orden; sin embargo, las frases que presentan sucesos fuera de un orden cronológico requieren un cómputo adicional en el nivel de discurso; el equipo examina cómo y cuándo dichos cálculos se llevan a cabo, contrastando los potenciales cerebrales entre dos tipos de frases que difieren sólo en su primera palabra (después de x , y versus antes de x , y).

Observaron que los registros en la zona frontal izquierda, evidenciaban que las respuestas a las frases que comienzan con “antes” y “después” tienen una diferencia en el tiempo de unos 300 ms; el tamaño de esta diferencia se incrementa con el transcurrir de la frase y está relacionada con el lapso de memoria de trabajo individual; muestran por tanto, las consecuencias inmediatas y perdurables para el procesado neural de las implicaciones del discurso de una única palabra en la comprensión de una frase.

Una línea de investigación que afecta no sólo a los adolescentes y jóvenes estudiantes, sino también a los adultos de ambos sexos es la referente a la actividad laboral en horas vespertinas y nocturnas; es el caso de adolescentes escolarizados, por ejemplo chicas que trabajan como canguros, y de los jóvenes estudiantes que pueden acceder a otras tareas como las de repartidor de pizzas, vigilantes de parking o disc-jockey.

La amplia discusión sobre el tema trasciende los ámbitos familiar, educativo y sanitario y se extiende al campo de la legislación, especialmente en el caso de los menores de edad, pero también al de la Justicia y los sindicatos; el diario francés Le Monde del 23 de abril de 1999 publica una serie de artículos sobre el tema, que incluye información y opinión, tanto a favor como contrarias, y siempre refiriéndose a trabajadores mayores de edad.

Citamos de dicha publicación, a modo de ejemplo, la defensa del sueño nocturno por su función reparadora más eficaz, pero también las declaraciones de una joven mujer que afirmaba tener que levantarse seis horas más tarde que la mayoría de las personas, aunque trabajando solamente 30 horas semanales sin ver afectada su remuneración; por su parte, la resistencia ante proyectos de ley que plantean equiparar a las mujeres a esta posibilidad, obedece a las situaciones relacionadas con la maternidad.

Con el objeto de conferir consistencia a las ideas contrastadas y teniendo en cuenta por encima de todo el posible deterioro de la salud, como estado de equilibrio

psicofísico y sociocultural, se llevan concretando en las últimas décadas diferentes estudios acerca de los factores de incidencia; uno de ellos es el realizado en 1994 por BONNET y ARAND sobre el impacto de la siesta y de la cafeína en el rendimiento nocturno prolongado y basado en la hipótesis de que el estado de alerta y el comportamiento durante un período de trabajo prolongado mejoraría con una siesta por la tarde y el consumo de cafeína durante la noche.

Una población formada por doce jóvenes adultos realizaron una siesta de cuatro horas por la tarde, a partir de las 16 horas y consumieron cafeína por la noche, alrededor de las cuatro de la madrugada, en una primera sesión; en la segunda en cambio, las siestas fueron de una hora, intermitentes, durante la noche; después de la primera sesión incrementaron el estado de alerta objetivo y subjetivo, la temperatura oral y el rendimiento en tareas complejas como el razonamiento lógico y la resolución de sumas.

No fue igualmente bueno el resultado de la segunda sesión de cuatro siestas nocturnas; el equipo concluyó que una siesta en un horario concreto era favorable, ya que observaron que disminuyó el estado de conflicto en el trabajo, aumentando la eficiencia y la calidad del mismo; en la actualidad muchas empresas que se organizan en turnos de trabajo, incluido el nocturno, han adoptado esta modalidad.

Es innegable la influencia que los horarios laborales, escolares y de actividades como las deportivas y de asociación, tienen en la organización familiar; la necesidad de una adaptación a la convivencia también está afectada por el aspecto generacional; el doctor E. Estivill (1996) relata en sus publicaciones anécdotas como la de los niños que no siguen un horario de sueño adecuado porque el padre, cuando no la madre, llegan tarde por la noche y, tanto unos como otros desean compartir un tiempo juntos.

Con frecuencia las causas exógenas de desórdenes del sueño pasan por una deficiente formación de hábitos que lo van desestructurando por asociaciones inadecuadas que el niño hace con su sueño, normalmente debidas a los cambios que realizan los padres, motivados por diversas razones, como la de un sentimiento de culpa por pasar poco tiempo con ellos.

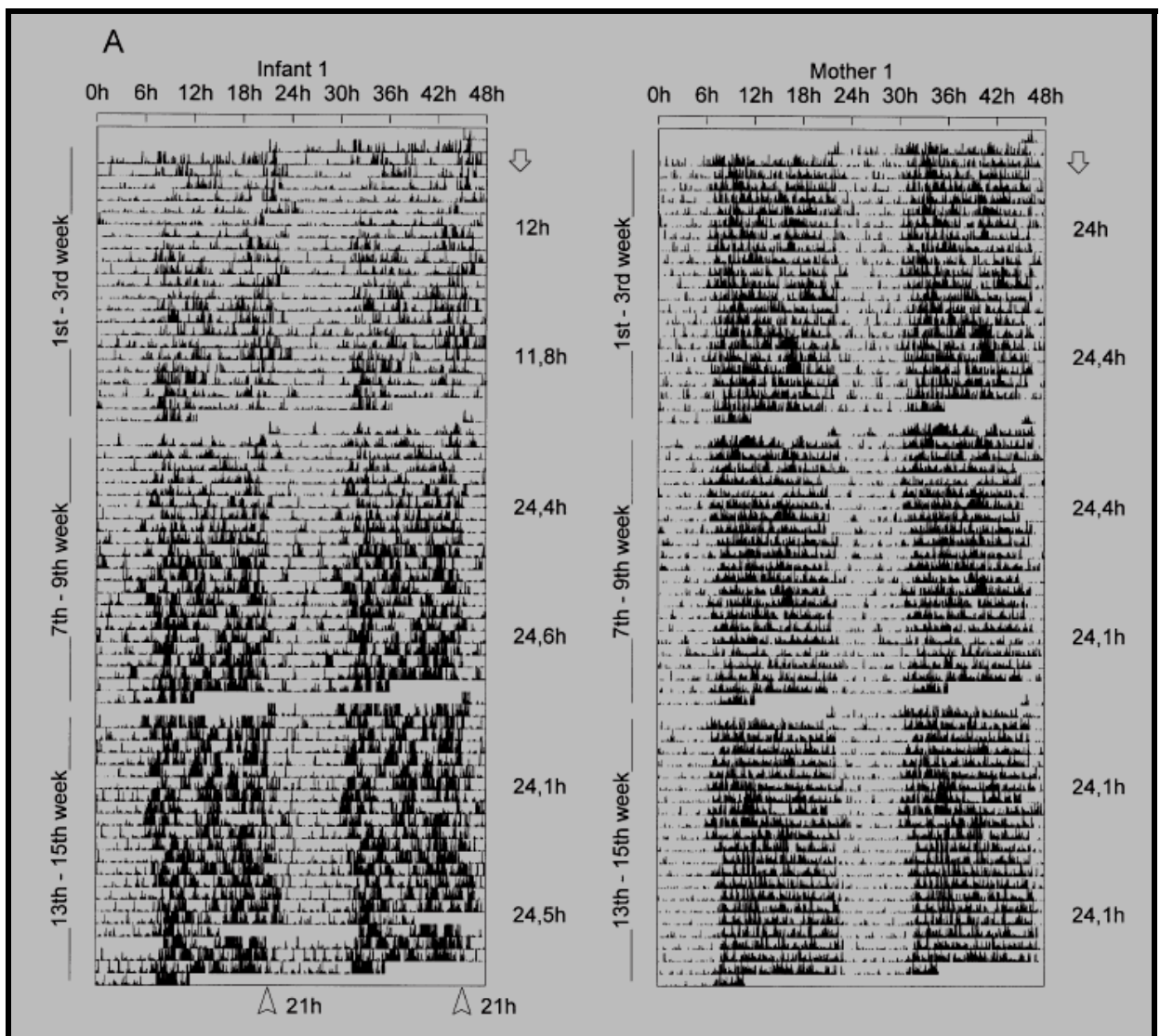
Es difícil compaginar los objetivos de salud con las diferencias generacionales y sus obligaciones propias (madrugarse, estudiar para un examen), a todo lo cual se agregan los intereses ante la constante oferta de cultura y ocio; el ciclo de 24 horas que alterna vigilia y sueño deberá contar con unos mínimos que garanticen la salud y el bienestar de los miembros de la familia; las etapas vividas por los adolescentes han sido compartidas por sus padres y sus hermanos, a veces también por los abuelos, y en conjunto representa una diversidad de necesidades a considerar.

La Sociedad Europea de Cronobiología publicó hace pocos años un estudio realizado por WULFF et al., en el año 2001, acerca de los patrones temporales circadianos y ultradianos en el comportamiento humano, concretamente sobre la sincronización social durante el desarrollo del patrón de actividad-reposo diurno en infantes; se fundamentaron en el patrón de desarrollo individual de los ritmos y la influencia de los factores ambientales en la adecuación y sincronización de la relación entre padres e hijos, con importantes implicaciones para la salud tanto de la criatura como de los padres.

Al volver del hospital recién nacidos, los niños están sometidos a la influencia de patrones regulares, maternos y ambientales, en la vida de una familia que provoca una sincronización social a varios niveles; en este estudio longitudinal se utilizó monitoreo actigráfico para examinar de qué manera los patrones de actividad de toda la familia concuerdan o no con cada uno, y cómo el recién nacido se encarrila hacia este entorno.

Los datos de la actividad de doce familias (padre, madre e infante) se registraron de forma continua mediante el uso de unidades Actiwatch no invasivas; los registros de actividad de los padres comenzaban al inicio de la semana 37 de gestación y continuaron paralelamente a los registros del niño en tres series de 21 días cada una hasta pasados cuatro meses después del nacimiento.

Las series comprendían de la primera a la tercera semana de vida, de la séptima a la novena y de la décimotercera a la décimoquinta; mediante transformada rápida de Fourier (FFT: Fast Fourier Transform) y técnicas de correlación cruzada determinaron las frecuencias de cada miembro de la familia y cuantificaron la sincronización de la actividad entre padres e hijos; se escogió también una familia de cultura diferente para comparar la influencia de costumbres y tradiciones.



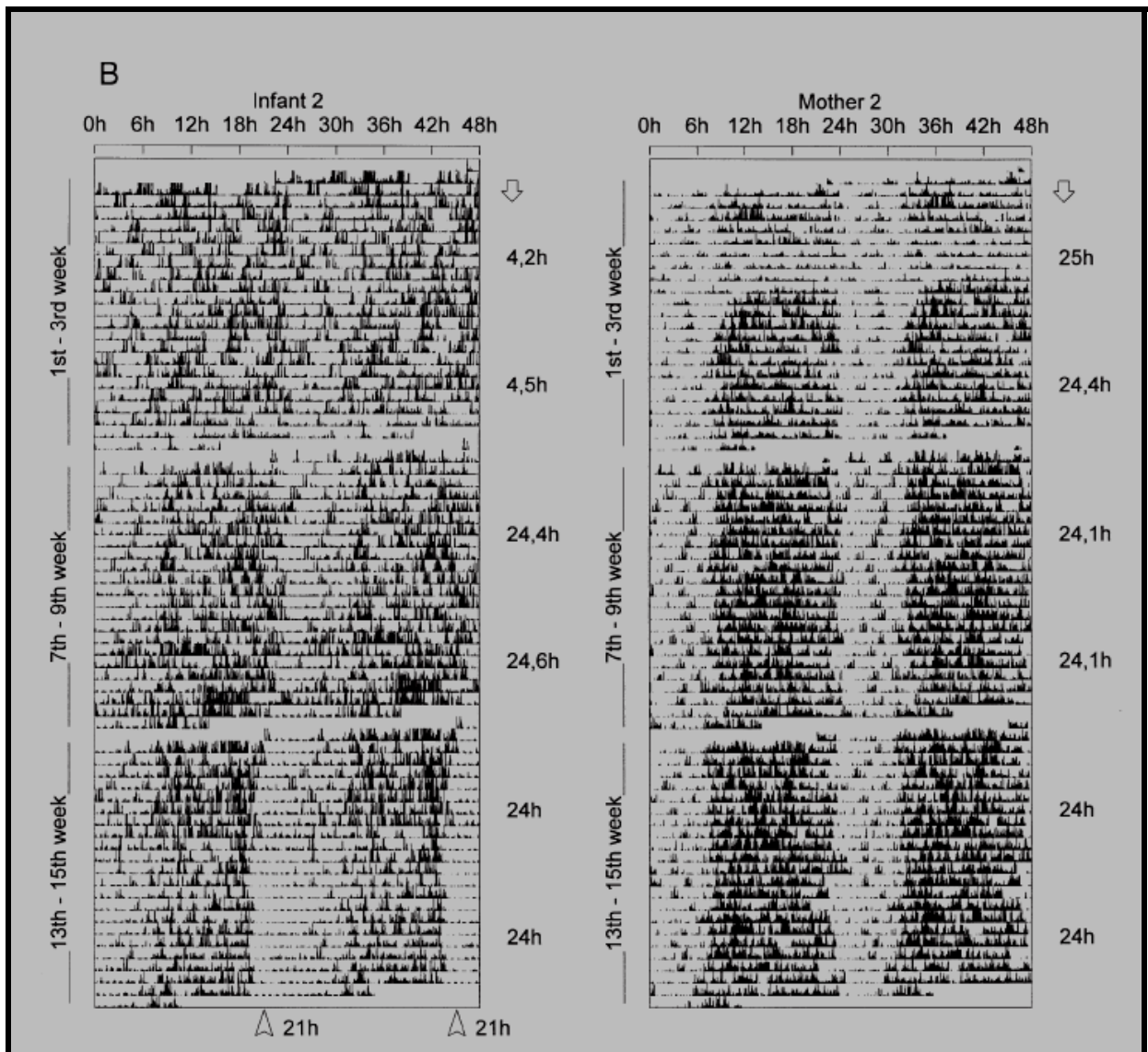


Figura 15.2: Doble gráfica donde se representan las tres series de 21 días cada una, de los registros de actividad paralelos de dos pares representativos (madre e hijo A y madre e hijo B): las medidas en las ordenadas comienzan el tercer día después del nacimiento. (WULFF, 2001).

Los resultados mostraron la existencia de frecuencias ultradianas correspondientes en los patrones de actividad de las parejas madre-hijo en los meses primero, segundo y cuarto, hallándose aumentos en la sincronización de la actividad parental desde el prenatal al postnatal; la sincronización madre-hijo siempre excedió a la relación paterna.

Inmediatamente después del nacimiento aparecieron en los niños patrones de actividad mono, di y polifásicos; la correspondencia positiva de los patrones de actividad entre madre e hijo durante el primer período postnatal guardó relación con el rápido desarrollo de un patrón diurno de encarrilamiento en el infante.

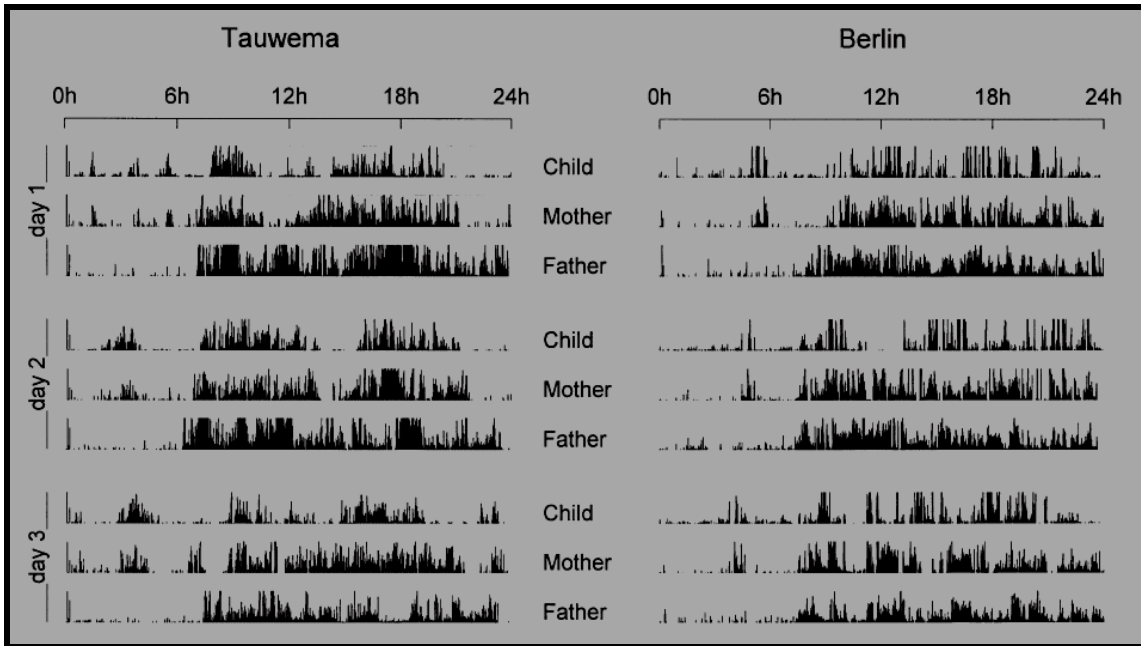


Figura 15.3: Gráfica simple de actograma de 3 días derivada de los registros paralelos de dos familias (niño, madre y padre) representativas, pertenecientes a zonas de diferentes condiciones climáticas y culturales. En el panel de la izquierda, la familia de Tauwema (islas Trobriand, Papúa Nueva Guinea) con un infante de 7 semanas; en el panel de la derecha, la familia de Berlín (Alemania) con un infante, también, de 7 semanas. (WULFF, 2001).

Se ha comprobado a través de los diversos estudios que, durante la evolución que comprende la infancia, niñez, pubertad y adolescencia propiamente dicha, son fundamentales las costumbres saludables más sencillas, que incluyen las respuestas a las señales naturales, culturales y sociales, como son la luz del sol al amanecer, los horarios de las comidas y de las actividades intelectuales, desprovistas de complicados rituales, la consulta pediátrica periódica, y la coordinación armónica entre la familia y el centro educativo.