Capítulo 11 El sistema endocrino y el sueño

D. P. Cardinali

Síntesis conceptual

- Tanto el sueño como la secreción endocrina están bajo el control de procesos homeostáticos reactivos y predictivos.
- La secreción constitutiva de prolactina y somatotropina está controlada por el homeostato sueño-vigilia.
- La secreción constitutiva de cortisol y melatonina está controlada por el reloj circadiano.
- La secreción constitutiva de tirotropina está controlada tanto por el homeostato sueño-vigilia como por el reloj circadiano.
- Existen ritmos diarios para la mayoría de las hormonas en circulación, que responden a alguna de las tres modalidades señaladas.

TANTO EL SUEÑO COMO LA SECRECIÓN ENDOCRINA ESTÁN BAJO EL CONTROL DE PROCESOS HOMEOSTÁTICOS REACTIVOS Y PREDICTIVOS

La homeostasis reactiva estudia el conjunto de reacciones que se ponen en marcha ante las modificaciones de variables fisiológicas necesarias para la vida. Los distintos mecanismos de contrarregulación hormonal son un ejemplo. De la misma forma lo es la «deuda de sueño», que se acumula a lo largo de la vigilia y que desencadena mecanismos reactivos adecuados para su compensación durante el sueño.[1]

La homeostasis predictiva comprende los mecanismos anticipatorios que preceden a un fenómeno ambiental predecible temporalmente y que facilitan una mejor adaptación fisiológica ante ellos. Es de extrema utilidad para la supervivencia como especie el poseer un sistema de control de tiempo integrado en el propio organismo, que permita la predicción temporal, sin tener que depender de la lectura de señales externas. El reloj circadiano es ideal para cumplir con esta función: se podría tener una idea suficientemente precisa de la hora del día con sólo analizar nuestra estructura biológica periódica y sin consultar nuestro reloj de pulsera. Es decir, se han creado un «día» y una «noche» dentro del organismo que permiten optimizar nuestra adaptación.[2]

En el hombre esta conducta anticipatoria se muestra en la multitud de ritmos diarios de sus funciones fisiológicas y conductuales. La temperatura corporal y el ritmo de hormonas plasmáticas, como el cortisol, aumentan unas horas antes del despertar; nuestro sistema digestivo se pone en marcha tiempo antes de la hora habitual de las comidas; nuestro sistema cardiovascular se prepara de antemano para un cambio esperable cada mañana, el cambio a postura erecta.[1]

La base de la homeostasis predictiva son los ritmos biológicos, por los que las diversas funciones fisiológicas, desde el crecimiento de una célula de la piel a las funciones psíquicas más complejas, presentan un «reloj» de alrededor de 24 horas y un «calendario» de duración anual. Se habla así de ritmos circadianos y de ritmos circanuales. El ritmo circadiano más conspicuo es el del sueño-vigilia.

Existen también otras oscilaciones biológicas, de diversos períodos (minutos, horas, días, meses), y distribución menos general que las circadianas y circanuales. Un ejemplo de estas variaciones son las ultradianas (de período menor a 24 horas) de secreción hormonal o las infradianas de 28 días, como el ciclo menstrual.[2]

EL RITMO SUEÑO-VIGILIA PUEDE VERSE COMO LA SECUENCIA DE TRES ESTADOS CORPORALES IDENTIFICABLES POR SU HOMEOSTASIS

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

La actividad del circuito talamocortical es la determinante de los tres estadios funcionales: vigilia, sueño lento y sueño

REM, en que se puede encontrar a la actividad cerebral. Cada uno de estos estados está caracterizado por el nivel de «compuerta» talámica que deja pasar o no la información sensorial ascendente. La vigilia y el sueño REM se caracterizan por una «compuerta abierta» que deja entrar información sensorial (exteroceptiva en la vigilia, interoceptiva en el sueño REM). En el sueño lento, la compuerta está cerrada y existe mínima entrada de información a la corteza cerebral.[3]

Estimativamente, un hombre de 76 años (posible expectativa de vida actual en nuestra sociedad) que duerme unas 8 horas diarias ha vivido 50 años en el estado fisiológico de vigilia, 20 años en sueño lento y 6 años en sueño REM. Sin embargo, debe notarse que habiéndose reducido las horas de sueño en un 25% en los últimos 40 años,[4,5] el cálculo antedicho cambia ahora a una distribución de 56 años de vigilia, 15 años de sueño lento y 5 años de sueño REM. Vivimos así en una sociedad privada de sueño, y donde la configuración catabólica simpaticotónica de la vigilia se ha vuelto predominante a expensas de la configuración anabólica parasimpaticotónica del sueño lento. Esto tiene consecuencias evidentes para la salud, como lo son la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes, así como las enfermedades neurodegenerativas.[6,7]

Dentro del programa fisiológico del sueño y la vigilia, la actividad del sistema endocrino presenta patentes características que los definen.[8] Se analizará a continuación este aspecto fundamental de la relación entre el sueño y el sistema endocrino.

Los cambios de una hormona en circulación reconocen dos orígenes: *a)* son reactivos ante perturbaciones circunstanciales del medio interno, por ejemplo, la liberación de somatotropina (GH) ante la hipoglucemia, y tienden a corregir a la variable que transitoriamente salió de su margen normal de variación, y *b)* son constitutivos, produciéndose con la misma periodicidad cada día y teniendo un doble mando de regulación: o dependen de los mecanismos predictivos circadianos regulados por los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), como es el caso del cortisol, o dependen del mecanismo del homeostato del sueño, como es el caso de la GH.[9]

Para la mayoría de las hormonas hipofisarias existe además un componente ultradiano de alrededor de 90 minutos de duración semejante la alternancia sueño lento-sueño REM. Obsérvese que el período de 90 minutos de estos ritmos es un armónico de 24 horas, hecho que puede verificarse en numerosas funciones endocrinas y psicofísicas.

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE PROLACTINA Y SOMATOTROPINA ESTÁ CONTROLADA POR EL HOMEOSTATO SUEÑO-VIGILIA

Un diseño experimental de utilidad para discernir el tipo de control de la secreción constitutiva de una hormona es el muestreo de sangre frecuente (cada 20 minutos) durante el sueño normal (día 1), la privación de sueño por una noche (día 2) y la recuperación del sueño perdido a partir de las 11:00 de la mañana del día 3 (Fig. 11-1).[9] La GH se secreta siempre que se detecte sueño estadio 3 o 4, es decir en la primera parte de la noche del día 1 y durante el sueño de recuperación del día 3 (Fig. 11-1, recuadro inferior).

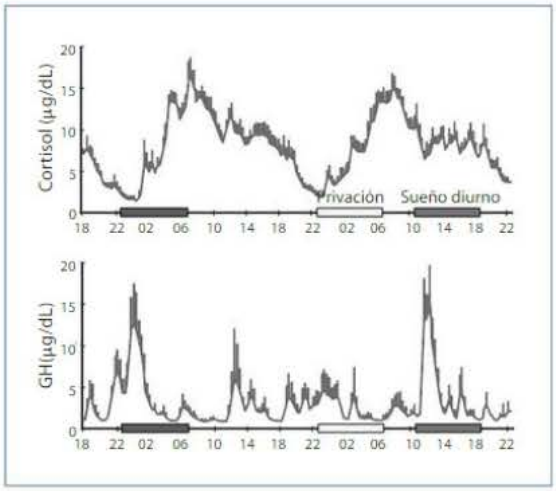

Figura 11-1. Ejemplo de ritmo diario hormonal controlado por el reloj circadiano (cortisol) o por el homeostato del sueño (somatotropina [GH]). El voluntario fue privado de sueño una noche y se le permitió recuperar el sueño perdido a partir de las 11:00 de la mañana del día siguiente. El cortisol se secreta en la fase establecida por el reloj circadiano precediendo al despertar, haya o no haya habido sueño. La GH se secreta siempre que se produzca el sueño. *Figura reproducida con autorización de la referencia 1.*

Es sabido desde hace más de 30 años que la secreción de GH se estimula durante el sueño. En los adultos jóvenes normales, el perfil de GH circulante durante el día consiste en concentraciones bajas estables interrumpidas por pulsos secretorios ultradianos o por respuestas reactivas ante estímulos de su secreción (ejercicio, hipoglucemia, etc.). En los varones adultos jóvenes normales, la mayor parte de la secreción diaria de GH (> 70 %) se produce poco después de iniciarse el sueño, durante el sueño lento estadio 3 o 4. En mujeres jóvenes, existen además pulsos durante el día que son más frecuentes y de amplitud superior a los de los hombres, relacionados con los estrógenos. A partir de los 50-60 años ya no existe liberación constitutiva de GH, lo que es responsable de la pérdida de masa magra muscular (unos 2 kg por década) a partir de esa edad. La alteración primaria mayor que explica la hiposecreción de GH en la vejez es el aumento de secreción de somatostatina hipotalámica.[10]

En los adultos jóvenes normales, el perfil en circulación de prolactina se caracteriza por una elevación nocturna inmediatamente después del comienzo del sueño y culminando alrededor de la mitad de la noche, semejante a lo observado para la GH. El comienzo del sueño, acompañado de la presencia de sueño lento profundo, tiene un efecto liberador de prolactina cualquiera sea el momento del día en que se da. Este hecho vincula a la secreción de prolactina con el proceso homeostático del sueño. Sin embargo, la amplitud del pico de prolactina

es menor cuando el sueño se da fuera del horario nocturno, lo que indica que también la secreción de prolactina es influida en parte por el ritmo circadiano. Este componente circadiano secundario es mucho más pronunciado en las mujeres que en los hombres.[10]

En síntesis, la liberación de GH y prolactina está íntimamente vinculada con el sueño lento profundo. Así, las alteraciones como las apneas o el sueño empobrecido del geronte cursan con bajo nivel nocturno o supresión de la liberación de GH y prolactina. Los cambios en la amplitud de la señal del homeostato, evaluados por las disminuciones exponenciales del sueño lento y de la secreción de GH y prolactina, y del marcapasos circadiano, evaluado por las modificaciones de sueño REM y de los perfiles secretorios de glucocorticoides y de melatonina, se manifiestan a partir de la mitad de la vida.[10]

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE CORTISOL Y MELATONINA ESTÁ CONTROLADA POR EL RELOJ CIRCADIANO

En los organismos pluricelulares la expresión genómica circadiana individual de cada célula requiere ser sincronizada por una estructura jerárquicamente superior a fin de dar origen a los distintos ritmos circadianos.[2] En los mamíferos, una región del hipotálamo anterior, los NSQ, constituye el marcapasos central para los ritmos circadianos. La integridad de estos núcleos es necesaria para la generación y el mantenimiento de los ritmos de 24 horas, así como para su sincronización por los ciclos de luz-oscuridad. En la figura 11-2 se resumen las proyecciones multisinápticas que median los distintos efectos de los NSQ.[11]

En el panel superior de la figura 11-1 se muestra la conducta del cortisol durante el sueño normal (día 1), la privación de sueño por una noche (día 2) y la recuperación del sueño perdido a partir de las 11:00 de la mañana del día 3. A diferencia de la GH, el cortisol se secreta en la fase establecida por el reloj circadiano precediendo al despertar, haya o no haya habido sueño. Si con el correr de los días se mantiene el mismo esquema de sueño-vigilia (como ocurre en un trabajador en turno nocturno)[12] se producirá la adecuación del máximo del cortisol a la nueva situación.

Los cambios de 24 horas en los perfiles circulantes de cortisol, que se observan aun en ausencia de sueño, reflejan el control circadiano de la secreción de corticotropina (ACTH), resultado de los cambios periódicos en el nivel de estímulo pituitario por CRH.[13-15] En el joven, el cortisol plasmático muestra un máximo al principio de la mañana (alrededor de las 7:00-8:00 horas) seguido por un período prolongado de niveles mínimos, centrado alrededor de medianoche, y una elevación abrupta durante la parte más tardía de la noche. Este perfil está controlado por el marcapasos circadiano a través de la modulación de la amplitud de pulsos secretorios. Las conexiones indirectas de los NSQ con las neuronas CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo explican este efecto[11,16] (Fig. 11-2).

Como puede verse en la figura 11-1, existen también efectos modulatorios ejercidos por el homeostato del ritmo sueño-vigilia. En individuos privados de sueño la liberación de cortisol no es la misma que se observa en los individuos no privados de sueño (el segundo pico de cortisol de la figura 11-1 es menor). De hecho, el comienzo del sueño está consistentemente asociado con una inhibición de la secreción del cortisol.[14] Este efecto inhibitorio de sueño aparece relacionado con la fase no-REM. Recíprocamente, durante la segunda parte de la noche, los despertares y particularmente el último REM es seguido de forma consistente por episodios de secreción de cortisol.

Los niveles de cortisol son mayores en hombres jóvenes que en mujeres jóvenes, y la ritmicidad diurna se conserva aunque el individuo envejezca. Las alteraciones de los perfiles del cortisol en mayores de 50 años consisten en un aumento moderado de la secreción total en ambos sexos. A los 80 años los niveles basales del cortisol en relación con los jóvenes aumentan un 20-30 %, más en mujeres que en hombres, por lo que los niveles se igualan en ambos sexos. Típicamente, el mínimo (nadir) del ritmo de cortisol en un individuo de más de 70 años es tres a cuatro veces superior al de un adulto joven. Existe también un avance de fase del ritmo de cortisol con la edad.

Estudios en animales y en manifestaciones clínicas humanas han indicado importantes efectos neurodegenerativos de la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, sobre todo a niveles del hipocampo, que son más pronunciados en el nadir del ritmo que en su cresta.[14,15] Por lo tanto, elevaciones aún modestas del cortisol vespertino facilitan el desarrollo de perturbaciones asociadas con el exceso de glucocorticoides, como el déficit de memoria y la resistencia a la insulina asociadas con la vejez.[13]

De la misma forma que el cortisol, el ritmo diario de secreción de melatonina permanece en condiciones de privación de sueño. La concentración plasmática de melatonina tiene valores máximos nocturnos que oscilan entre 100 y 200 pg/mL y mínimos durante el día (10-30 pg/mL), en humanos. En el hombre, el pico de secreción de melatonina se produce hacia las 2:00 de la mañana, sin relación con la fase de sueño.[17]

La variación luz-oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula en la fisiología de los ritmos biológicos. La función de la melatonina es doble: por un lado «abre las puertas del sueño» al inhibir la actividad promotora de la vigilia de los NSQ al caer la tarde (Fig. 11-2).[18] A su vez la melatonina es la «hormona de la oscuridad», código químico de la duración de la noche, habiéndose establecido la función de la glándula pineal en la transmisión de información luminosa al sistema neuroendocrino.[19] La melatonina representa una «manecilla» del reloj biológico en el sentido de que responde a señales provenientes del NSQ y que la variación temporal del ritmo de melatonina indica el estado del reloj, tanto en términos de fase (horario en el reloj interno en relación con el horario externo) como de amplitud (Fig. 11-2).[20]

En base a sus propiedades cinéticas, especificidad y localización se han identificado distintos receptores para la melato-

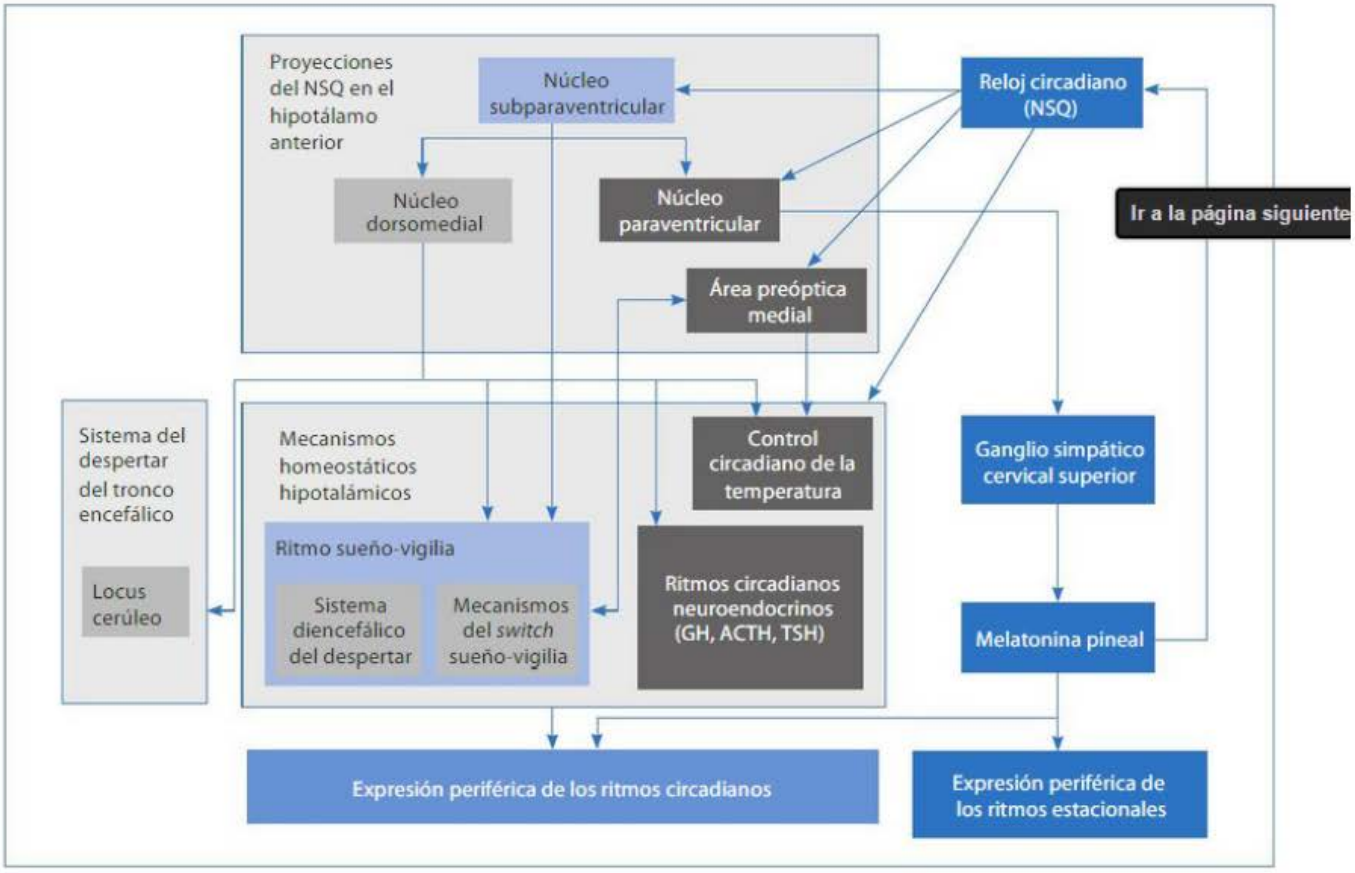

Figura 11-2. Transmisión de la información circadiana desde el núcleo supraquiasmático (NSQ) a los sistemas hipotalámicos que controlan los ritmos circadianos, incluyendo el ritmo sueño-vigilia. Los pasos clave señalados incluyen una transmisión multisináptica desde el NSQ a los sistemas de control hipotalámicos a través de núcleos adyacentes del hipotálamo anterior, la transmisión multisináptica hacia la glándula pineal que controla la secreción de melatonina, vías directas del NSQ a regiones promotoras del sueño y del despertar, y la integración de homeostasis reactiva y predictiva en relación con el ritmo sueño-vigilia en el área preóptica medial. *Figura reproducida con* k/fig11.2.jpg *ación de la referencia 1.* ACTH: corticotropina; GH: somatotropina; TSH: tirotropina.

nina tanto en el SNC como en la periferia (Fig. 11-3). Se han clonado los receptores MT_1 y MT_2,[21] todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores de membrana asociados con proteínas G. Estos receptores median la inhibición por melatonina de la adenilato ciclasa (y en el caso del receptor MT_2, de la guanilato ciclasa) y participan en la acción de la melatonina sobre la fase y la amplitud de los ritmos circadianos. Por su liposolubilidad la melatonina atraviesa las membranas y se asocia con proteínas citoplasmáticas, como calmodulina y tubulina, con importantes cambios en el citoesqueleto.[22] Por último la melatonina accede al núcleo celular, donde también se han descrito sitios receptores, no totalmente identificados aún. El receptor nuclear de la melatonina pertenece a la superfamilia de los receptores huérfanos RZR/ROR y participa en la inmunomodulación.[23]

Tanto en el citoplasma como en el núcleo celular la melatonina tiene importantes efectos antioxidantes y de *scavenger* (barredor) de radicales libres, en gran parte independientes ok/9788498358636#{'Pagina':'164'} ectos se ejercen de tres maneras: *a)* la melatonina tiene actividad de *scavenger; b)* la melatonina se metaboliza a otros compuestos de gran actividad antioxidante, y *c)* la melatonina es un antioxidante indirecto, estimulando la síntesis de enzimas antioxidantes e inhibiendo la de enzimas prooxidantes. Existe también un efecto antiapoptótico y citoprotector de la melatonina ejercido en condiciones de isquemia (no relacionado con radicales libres) y atribuible a una actividad estabilizadora de la membrana mitocondrial.[26]

Ha sido eficaz la aplicación terapéutica de la melatonina en los trastornos circadianos del sueño.[20] En dosis de 3-5 mg diarios mantiene la sincronización del ritmo circadiano a un ciclo de 24 horas también en personas que viven en condiciones capaces de inducir un ritmo en libre curso. En sujetos ciegos con ambliopía completa ha sido posible estabilizar y sincronizar el ciclo sueño-vigilia a un período de 24 horas suministrándoles melatonina, mejorando el sueño y el estado de ánimo. En adultos mayores normales y en pacientes dementes con desincronización del ciclo sueño-vigilia, la administración de melatonina reduce la variabilidad en la hora de inicio del

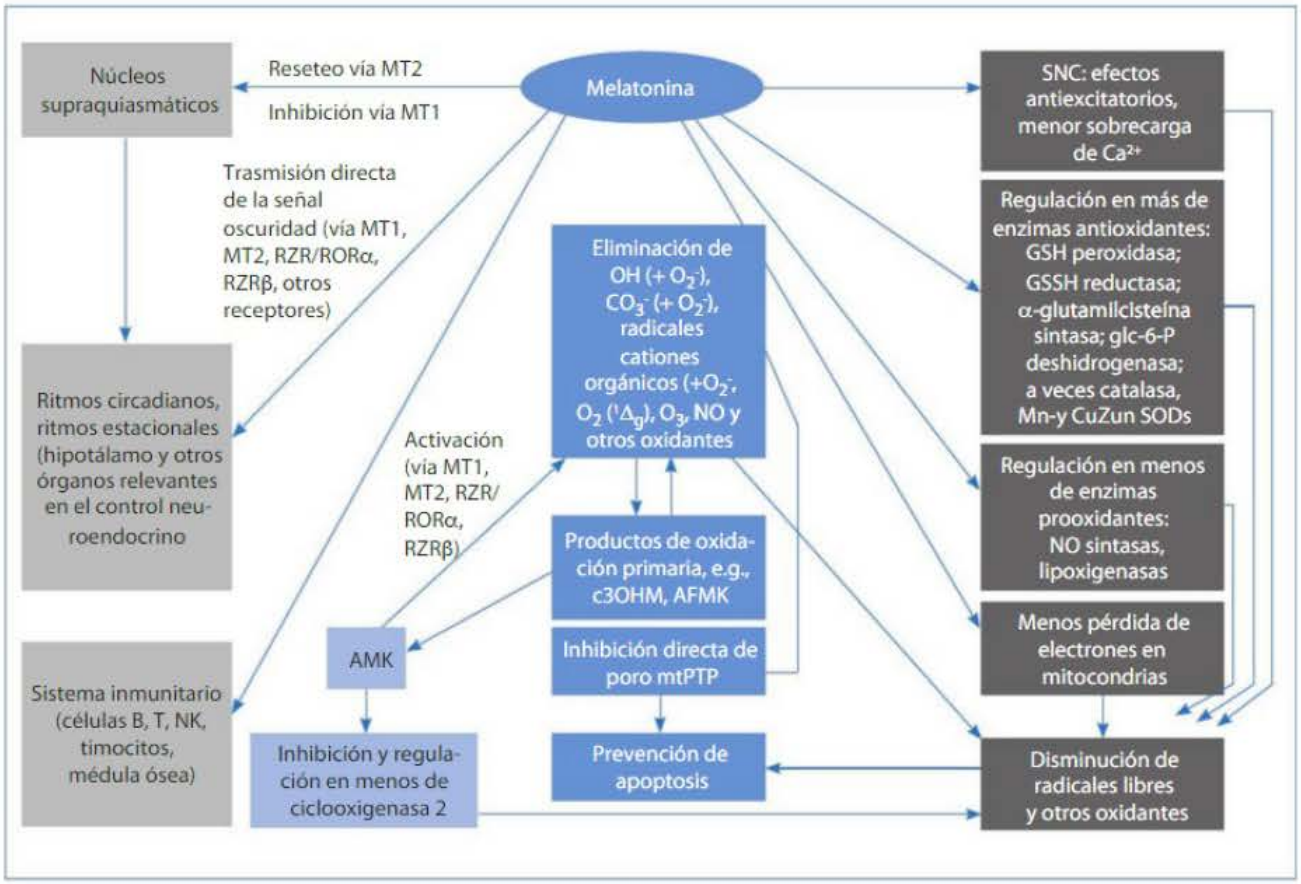

Figura 11-3. Resumen de los principales efectos de la melatonina sobre los ritmos circadianos y estacionales, la inmunomodulación y la acción antiinflamatoria, antioxidante y antiapoptótica. *Figura reproducida con autorización de la referencia 1.*

sueño. El efecto de desplazamiento de la fase por la melatonina es también suficiente para explicar su efectividad como tratamiento de los trastornos del sueño secundarios a alteraciones circadianas como el *jet lag*[27] o el síndrome de retardo de fase del sueño.[20]

La determinación de la acción hipnótica de la melatonina administrada durante el día y su comparación con la benzodiacepina triazolam ha indicado que una dosis de 6 mg de melatonina posee el mismo efecto hipnótico que 0,125 mg de triazolam.[28] En otro estudio controlado con placebo a doble ciego con un diseño cruzado incluyendo temazepam (20 mg), la actividad hipnótica de la melatonina en horas tempranas de la tarde (en ausencia de melatonina endógena) fue similar a la del temazepam.[29]

Los niveles de melatonina pineal disminuyen con la edad. Así, una situación habitual en la que la melatonina puede tener efecto un beneficioso es en el insomnio relacionado con el envejecimiento. El efecto de la melatonina sobre la polisomnografía de pacientes insomnes fue determinado en varios estudios.[30] En insomnes de mediana edad y gerontes que utilizaron preparados de liberación inmediata y liberación controlada 30 minutos antes de acostarse, los registros polisomnográficos y la actigrafía del sueño mostraron que la melatonina acorta la latencia para el sueño. No hubo correlación entre la producción previa de melatonina y la respuesta al metoxindol. Esta acción está avalada por metaanálisis.[31] Una preparación de liberación lenta de melatonina (Circadin®, Lundbeck) ha sido aprobada por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) para su uso en los trastornos del sueño en gerontes.

Otro campo importante de aplicación de la melatonina es el de los trastornos del sueño en niños.[32,33] Existe una alta prevalencia de alteraciones crónicas del ciclo sueño-vigilia en niños con trastornos del desarrollo y neurológicos. Estas alteraciones son frecuentemente resistentes a drogas hipnóticas y psicotrópicas. La administración de melatonina tiene efecto sobre los ritmos circadianos y establece un ciclo sueño-vigilia normal. Numerosos trabajos publicados indican que la melatonina mejora los desajustes del ciclo sueño-vigilia en niños. Las observaciones incluyen a pacientes con insomnio de conciliación del sueño, niños con déficit de atención e hiperactividad y niños con trastornos del sueño secundarios a defectos del desarrollo.[32,33]

La secreción disminuida de melatonina en pacientes dementes está bien documentada. Además, se observa una correlación significativa entre la anormalidad en el ciclo sueño-vigilia, el deterioro cognitivo y el descenso en la secreción

de melatonina.[34] En el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se observa un incremento en la inmunorreactividad al receptor de melatonina MT_1, atribuida a una regulación en más secundaria a la disminución de los niveles circulantes de melatonina. Los niveles post mórtem de melatonina en el líquido cefalorraquídeo ventricular cerebral están disminuidos en los adultos mayores con cambios neuropatológicos incipientes de EA en la corteza temporal, donde habitualmente comienzan las lesiones de esta enfermedad.[35] Estudios en distintos laboratorios, entre ellos el nuestro, han respaldado la eficacia de la melatonina en el tratamiento de los pacientes con EA. La administración de melatonina 30 minutos antes del sueño nocturno, fototerapia por la mañana, restricción del tiempo transcurrido en la cama y actividad física durante el día constituyen una terapéutica eficaz en el tratamiento de los trastornos del ciclo sueño-vigilia en enfermos con EA.[36,37]

La demostración de una relación directa entre la melatonina y el trastorno bioquímico en la EA fue hecha en ratones transgénicos, con amiloidosis similar a la observada en el Alzheimer. La melatonina inhibió la elevación esperada de depósitos amiloides, reduciendo la nitración anormal de las proteínas e incrementando la supervivencia de los ratones transgénicos tratados.[38] Debido a todo esto se recomienda el uso temprano de la melatonina en pacientes que presentan deterioro cognitivo mínimo, un cuadro inicial que progresa a EA en un 13-15 % por año. En nuestro laboratorio se ha obtenido evidencia del efecto preventivo de la melatonina en estas etapas tempranas de deterioro cognitivo mínimo.[39,40]

La reciente introducción de dos análogos de la melatonina: ramelteon (Rozerem®, Takeda) y agomelatina (Valdoxan®, Servier) como representantes de hipnóticos de acción específica sobre los NSQ ha abierto un nuevo capítulo en la medicina del sueño.[41] En particular, la agomelatina constituye una nueva medicación antidepresiva que combina el agonismo sobre receptores MT_1 y MT_2 con una actividad antagonista de receptores $5HT_{2C}$.

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE TIROTROPINA ESTÁ CONTROLADA TANTO POR EL HOMEOSTATO SUEÑO-VIGILIA COMO POR EL RELOJ CIRCADIANO

El ritmo diario de tirotropina (TSH) comprende niveles bajos durante el día y relativamente estables, seguidos en adultos jóvenes por una elevación nocturna que empieza en horas de la tarde y alcanza su máximo precediendo al sueño. Esta elevación vespertina indica la existencia de un control circadiano. Recíprocamente, la disminución en los niveles de TSH tras el comienzo del sueño refleja una influencia inhibitoria del homeostato del sueño en la secreción de TSH. De hecho, durante la privación de sueño, la disminución nocturna de TSH no se observa y los niveles continúan aumentando hasta la mitad del período de sueño.[8]

La inhibición de TSH está relacionada con las fases de sueño lento. Recíprocamente, el sueño REM se asocia frecuentemente con incrementos de TSH. La inhibición de TSH por el sueño lento ilustra la interacción entre el sueño y la ritmicidad circadiana. El envejecimiento se asocia con una disminución progresiva en la secreción de TSH por disminución en la amplitud, y no de la frecuencia, de pulsos secretorios.

EXISTEN RITMOS DIARIOS PARA LA MAYORÍA DE LAS HORMONAS EN CIRCULACIÓN

Numerosas son las hormonas que los presentan.[8] Por ejemplo, la leptina (de actividad anoréxica) presenta valores máximos durante el sueño, mientras que la ghrelina (un poderoso oréxico) lo presenta durante el día. La leptina está regulada por el homeostato sueño-vigilia y presenta una correlación negativa con la ACTH y el cortisol. El aumento de leptina es el responsable de la supresión del apetito durante el sueño. Coincidente con esta regulación de la secreción de leptina, la insulina se libera durante el sueño lento y es afectada esta liberación por el empobrecimiento de este tipo de sueño. Las alteraciones en la secreción de insulina y leptina son ostensibles en los trabajadores en turnos, en los que hay una crónica alteración del sueño. Los pacientes diabéticos presentan graves deterioros de su enfermedad si efectúan ritmos rotatorios de trabajo.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona muestra oscilaciones nocturnas asociadas a los ciclos de sueño, en conjunción con los ciclos de activación autonómica simpática, en particular en el REM.

El comportamiento secretorio pulsátil de las gonadotropinas es marcado y ha sido bien demostrado (pulsos de 90-120 minutos). La presencia de variaciones circadianas de la secreción de gonadotropinas también se ha observado. El sueño REM coincide con la fase de pulsos secretorios de hormona luteinizante.

En el caso de las hormonas que controlan la calcemia, existen reportados ritmos circadianos para todas ellas. Asimismo, la resorción ósea está muy vinculada con la calidad del sueño.

Las hormonas neurohipofisarias y la hormona antidiurética muestran ritmos diarios con máximos durante el sueño, dependientes del reloj circadiano vía secreción de melatonina. Es de interés que no sólo la liberación de hormonas neurohipofisarias, sino también su efecto renal o uterino muestran un ritmo diario, probablemente por los mecanismos de activación autonómica arriba mencionados.[8]

Resumen

Desde una perspectiva fisiológica el ritmo sueño-vigilia puede verse como la secuencia de tres estados corporales identificables por su homeostasis: vigilia, sueño lento y sueño REM. A estas tres modalidades corporales corresponde una particular programación neuroendocrina. En este capítulo se analizan las bases fisiológicas de los cambios en la comunicación neuroendocrina en los diferentes estadios del sueño.

Referencias

1. Cardinali DP. Neurociencia aplicada. Sus fundamentos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007.
2. Cardinali DP. ¿Qué son los ritmos biológicos y cómo nos afectan? En: El ser humano. Córdoba, España: Biblioteca Ben Rosch de Divulgación Científica y Tecnológica, 2008; p. 179-87.
3. Parmeggiani PL, Velluti R, eds. The Physiological Nature of Sleep. London: Imperial College Press, 2005.
4. Blanco M, Kriguer N, Pérez Lloret S, Cardinali DP. Attitudes towards treatment among patients suffering from sleep disorders. A Latin American survey. BMC Fam Pract 2003;4:17.
5. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. J Psychosom Res 2004;56:497-502.
6. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. Horm Res 2007;67(Suppl 1):2-9.
7. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome. Physiopathologic and therapeutical implications. Neuroendocrinology 2011;93:133-42.
8. Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, eds. Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness. New York: Springer, 2006.
9. Copinschi G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Pathophysiology of human circadian rhythms. Novartis Found Symp 2000;227:143-57.
10. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. Sleep Med 2008;9(Suppl 1):S23-8.
11. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. Trends Neurosci 2005;28:152-7.
12. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Yagon D, Cardinali DP. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. Nat Clin Pract Neurol 2008;4:436-47.
13. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 2009;5:374-81.
14. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. Metabolism 2006;55:S20-3.
15. Ganzel BL, Morris PA, Wethington E. Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. Psychol Rev 2010;117:134-74.
16. Lu BS, Zee PC. Neurobiology of sleep. Clin Chest Med 2010;31:309-18.
17. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1-11.
18. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. Chronobiol Int 2006;23:403-12.
19. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and Reproduction Revisited. Biol Reprod 2009;81:445-56.
20. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Prog Neurobiol 2008;185:335-53.
21. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol Rev 2010;62:343-80.
22. Benitez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. J Pineal Res 2006;40:1-9.
23. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez-Montesinos R, Guerrero JM, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. Curr Opin Investig Drugs 2006;7:423-31.
24. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. Crit Rev Biochem Mol Biol 2009;44:175-200.
25. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. Prog Neurobiol 2011;93:350-84.
26. Acuña Castroviejo D, Lopez LC, Escames G, Lopez A, Garcia JA, Reiter RJ. Melatonin-mitochondria Interplay in health and disease. Curr Top Med Chem 2011;11:221-40.
27. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. Travel Med Infect Dis 2008;6:17-28.
28. Satomura T, Sakamoto T, Shirakawa S et al. Hypnotic action of melatonin during daytime administration and its comparison with triazolam. Psychiatry Clin Neurosci.2001;55:303-4.
29. Gilbert SS, van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. J Physiol 1999;514:905-14.
30. Monti JM, Alvarino F, Cardinali D, Savio I, Pintos A. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. Arch Gerontol Geriatr 1999;28:85-98.
31. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41-50.
32. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. J Pineal Res 2007;43:351-9.
33. Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? Dev Med Child Neurol 2004;46:776-82.
34. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. Sleep Med 2007;6:623-36.
35. Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W, Hofman MA, Swaab DF. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. J Pineal Res 2003;35:125-30.
36. Srinivasan V, Pandi-Perumal S, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. Behav Brain Funct 2006;2:15.
37. Riemersma-Van Der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:2642-55.
38. Olcese JM, Cao C, Mori T et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. J Pineal Res 2009;47:82-96.
39. Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. J Pineal Res 2007;43:404-9.
40. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. Curr Neuropharmacol 2010;8:218-27.
41. Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Trakht I. Therapeutic potential of melatonin agonists. Exp Rev Endocrinol Metab 2008;3:269-79.