

¿Cuándo, cuánto y cómo dormir?

Beatriz Rodríguez-Morilla¹, Carlos J. Madrid-Navarro²

(1) Departamento de Psicología Experimental; Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento, Universidad de Granada; (2) Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

INTRODUCCIÓN

I. Desde los orígenes de su existencia el ser humano ha vivido en un entorno cambiante e imprevisible, lo que ha favorecido el desarrollo de sistemas que le permitiesen anticiparse a los cambios ambientales con el fin optimizar sus respuestas y con ello su adaptación al medio. Uno de los cambios ambientales más influyentes en el comportamiento de los seres vivos es el correspondiente al ciclo día-noche, que determina actividades tan vitales como la alimentación, la relación con otras especies o el sueño y la vigilia.

II. Hoy en día muchas personas consideran que dormir es una pérdida de tiempo, sin embargo, numerosos estudios muestran que no dormir un mínimo de horas es crítico para nuestra salud mental y física. La privación de dos o tres horas de sueño cada noche durante un tiempo tan corto como una semana ya es suficiente para que se altere el rendimiento, el estado de humor, la alerta y el metabolismo de la persona.

III. El déficit crónico de sueño puede favorecer el inicio de la diabetes (aumenta la resistencia a la insulina), la aparición de hipertensión y la pérdida de memoria, y en aquellos casos en los que estas patologías ya están instauradas, puede empeorar el desarrollo de las mismas. Experimentos controlados de laboratorio realizados por Eva van Cauter en jóvenes voluntarios sanos, a los que se les impuso un régimen de sueño consistente en que las tres primeras noches en el laboratorio permanecieron en cama 8 horas, durante las seis noches siguientes solo se les permitió dormir 4 horas y finalmente durante las seis noches restantes se les permitió estar en cama durante 12 horas para asegurarse de su recuperación total, mostraron que cuando estaban privados de sueño, la capacidad de los voluntarios para producir insulina y utilizar la glucosa cayó aproximadamente un tercio de los valores normales. Estos problemas son los primeros síntomas de una diabetes. Además, también se les elevó la presión arterial y se les alteró su concentración mental. El cortisol plasmático se elevó durante la tarde y noche, algo que en condiciones normales solo ocurre durante la mañana; por último también se alteró su función tiroidea, favoreciendo su ganancia de peso.

IV. La pérdida de sueño constituye un problema creciente en nuestra sociedad que se desplaza progresivamente hacia un modelo de actividad continuado durante 24 horas, 7 días en semana; además, el desplazamiento de los horarios de ocio y de trabajo hacia la noche está haciendo que un gran porcentaje de la población, incluidos niños y jóvenes, muestre un sueño insuficiente e inadecuado en cantidad, calidad y momento de dormir.

En este capítulo se abordará la contribución del reloj biológico a la regulación del ritmo que más afecta a la vida humana, el ritmo de sueño-vigilia, mostrándose las principales patologías de origen circadiano y los consejos que podemos seguir para su corrección.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL RELOJ BIOLÓGICO EN RELACIÓN CON EL SUEÑO

El reloj circadiano principal se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que genera ritmos endógenos ligeramente superiores a 24 horas (24,5). Esta diferencia respecto al ciclo día-noche de 24 horas requiere la entrada de señales ambientales periódicas (llamadas *zeitgebers*) que el sistema utiliza para sincronizar su ciclo endógeno con el externo. La señal más importante es la luz ambiental, que llega hasta el NSQ a través del tracto retino-hipotalámico.

La importancia de la luz como principal sincronizador del reloj biológico tiene fuertes implicaciones cuando analizamos la evolución de este factor ambiental a lo largo de la historia del hombre: desde el sometimiento total de nuestros ancestros a los ciclos naturales el hombre ha ido adquiriendo un progresivo control sobre los mismos, primero a través del dominio del fuego y de la búsqueda de refugios naturales que le aislaban de gran parte de las señales ambientales (*Homo erectus*) y posteriormente mediante la construcción de refugios y lámparas cada vez más eficaces (*Homo sapiens*) que le permitieron manipular la exposición a la luz-oscuridad de manera artificial. Esta manipulación del medio se ha disparado exponencialmente durante los últimos siglos, en los que la disponibilidad de fuentes de energía cada vez más asequibles y eficientes ha propiciado cambios en el estilo de vida al posibilitar la actividad en cualquier momento y de

forma continuada a lo largo de las 24 horas. El resultado es un estado atemporal en el que la noche y el día son artificiales y están desvinculados del ciclo natural en torno al cual se desarrolló y evolucionó nuestro SC, lo que conlleva evidentes consecuencias sobre el funcionamiento del mismo.

Otras señales ambientales contribuyen, aunque de forma menos potente que la luz, a la sincronización del reloj circadiano, como los horarios de comidas, el ejercicio físico o los contactos sociales.

En cuanto a las salidas del reloj circadiano, la más visible es el ritmo sueño-vigilia, aunque existen muchas otras como el ritmo de temperatura corporal o la secreción de numerosas hormonas. Entre estas últimas, las más asociadas al sueño son la melatonina y el cortisol. La primera induce el sueño, su secreción comienza al principio de la noche tomando como referencia el decremento en la luz ambiental y alcanza sus valores máximos en torno a las 2-4h de la madrugada para después descender hasta llegar a valores mínimos por la mañana temprano. El cortisol, cuya secreción es máxima por la mañana en torno al momento de despertar, nos prepara para la actividad diaria, dificultando el sueño. Después disminuye progresivamente hasta alcanzar su mínimo al principio de la noche, antes de dormir, cerca del momento en que los niveles de melatonina comienzan a elevarse.

Esta organización del sistema circadiano en entradas, relojes y salidas, no es tan simple como pudiera pensarse en un primer momento, al menos en los humanos. El horario de sueño, una salida clásica del reloj, puede modificarse a voluntad de modo que indirectamente, a través de la modificación de la exposición a la luz y oscuridad, de los horarios de comidas y contactos sociales se convierte en una entrada al reloj a la vez que una salida del mismo. Es por ello por lo que las alteraciones del sueño, aunque en un principio no tengan su origen en el sistema circadiano, acaban por afectar el funcionamiento del mismo y alterando al organización temporal completa del organismo.

¿CÓMO SE CONTROLA EL SUEÑO?

Cuando las circunstancias sociales y laborales lo permiten, el tiempo y el momento del sueño están finamente regulados por un doble mecanismo. Por un lado, existe un proceso homeostático que hace aumentar la necesidad para dormir a medida que transcurre el tiempo sin hacerlo, de modo que esta presión es baja en el momento en que despertamos (si hemos dormido lo suficiente y nuestro sueño ha sido reparador) y va creciendo con el transcurrir de las horas de vigilia. Este mecanismo interactúa con un segundo proceso, el circadiano, que favorece el sueño en determinados momentos- en función de la hora interna de nuestro reloj biológico. De forma natural el sueño se ve

favorecido durante la noche, cuando el ritmo de temperatura corporal se encuentra en sus mínimos valores, mientras que se ve dificultado cuando se produce la salida del sol y la temperatura corporal aumenta. Esto es lo que hace que el sueño de un trabajador nocturno que va a dormir a las 9 de la mañana sea de menor duración y profundidad y menos reparador que un sueño nocturno. Además, estos dos procesos interactúan de forma bidireccional. Por un lado, la acomodación de nuestro reloj biológico a las exigencias de la sociedad actual ("sociedad 24/7", con actividad continua las 24 horas del día 7 días a la semana) conlleva una disminución en el tiempo total de sueño. En el sentido opuesto, esta privación crónica de sueño induce la necesidad de dormir en momentos del día inadecuados desde el punto de vista circadiano, y a su vez la presencia de periodos de sueño diurnos excesivos en número o duración disminuye la presión homeostática por dormir llegada la noche, dificultando la conciliación del sueño nocturno.

Finalmente, existen dos componentes ultradianos que se superponen a los anteriores en la regulación del ciclo sueño-vigilia: 1) el primero sigue un ritmo de 90-120 minutos y promueve durante la noche la alternancia REM-NREM y durante el día el *Basic Rest-Activity Cycle* o BRAC y 2) el segundo sigue un ciclo de 12 horas promoviendo el sueño durante las horas posteriores al mediodía. Normalmente aparece a las 12 horas contadas a partir del centro del sueño nocturno, que ocurre habitualmente entre las 2 y las 4 de la noche, lo que coincide con el periodo postprandial. La comida favorece esta somnolencia, si bien no es la única desencadenante del proceso.

En condiciones normales, los componentes endógenos circadiano y ultradianos interactúan con el homeostático promoviendo un estado básico de vigilia durante el día. Al llegar la noche, con la secreción de la melatonina, el mecanismo circadiano une su acción a la de la presión homeostática del sueño para incitarnos a dormir.

¿CÓMO REGISTRAR EL SUEÑO, SIN ALTERAR EL SUEÑO?

¿QUÉ MEDIR?

La imposibilidad de medir directamente la actividad del reloj biológico que controla el sueño implica la búsqueda de indicadores o marcadores indirectos, variables fácilmente medibles bajo el control del reloj y sujetas, por tanto, a oscilaciones circadianas que reflejan su actividad y su estado. Es decir, para evaluar la actividad del reloj biológico en relación con el ritmo de sueño-vigilia nos tenemos que basar en la medición de alguna de las salidas del sistema. Algunos de los marcadores utilizados tradicionalmente han sido el

nivel de melatonina en saliva, el nivel de cortisol, el ciclo de actividad-reposo o la temperatura corporal. Desde un punto de vista práctico y por su carácter no invasivo la temperatura corporal y la actividad motora han sido las variables más utilizadas.

La temperatura central ha sido ampliamente utilizada como marcador ya que su comportamiento circadiano y su relación con el ritmo de sueño está profusamente descrito en la literatura. Sin embargo, presenta el inconveniente de que su medición se debe llevar a cabo desde partes del cuerpo (recto, tímpano, sublingual) que, o bien requieren que el sujeto esté despierto, perdiendo una parte fundamental de la información, o resultan incómodas. La medición de la temperatura cutánea distal (o periférica) resulta una alternativa apropiada teniendo en cuenta que su ritmo muestra una correlación inversa con respecto al de temperatura central. Así pues, cuando el individuo va a dormir su temperatura central disminuye, para lo cual necesita disipar el excedente de calor a través de las extremidades aumentando así la temperatura periférica, de modo que el comienzo del sueño tiene lugar cuando la temperatura central está en fase de decremento y la periférica está ascendiendo. De hecho, se ha encontrado que el pico de máxima probabilidad de sueño guarda una relación temporal más estrecha con el máximo de la temperatura distal que con el mínimo de la temperatura central.

Por su parte, el ritmo de actividad-reposo también es un buen indicador de los periodos de sueño y de vigilia, y el uso de actígrafos o actímetros para su evaluación es una técnica no invasiva que permite el registro de información durante periodos prolongados en condiciones naturales con distintas posibilidades de frecuencia de muestreo. No obstante, estas medidas están sujetas a artefactos debido a la dificultad de distinguir entre periodos de sueño y periodos de retirada de los sensores, o cuando el nivel de actividad física del individuo es muy anómalo.

Aparte de los anteriores, y aunque no se trata de un marcador de las salidas del reloj circadiano (más bien al contrario, se trata de una entrada) el registro de la luz ambiental se ha comenzado a tener en cuenta en la monitorización de ritmos circadianos debido a la influencia que ejerce sobre los mismos en función de la cantidad y momentos del día en que se reciba, y a la valiosa información que proporciona acerca de los hábitos del sujeto. Esta información no sólo es útil a la hora de evaluar el estatus del SC sino que, como veremos más adelante, la luz es un medio eficaz de intervención en los trastornos circadianos de sueño gracias a su poder sincronizador, por lo que el ritmo de exposición a la misma puede ser una de las claves fundamentales tanto del problema como de la solución.

VARIABLE TAP: UN NUEVO INDICADOR DEL SISTEMA CIRCADIANO

Para evitar los artefactos y los factores de enmascaramiento potenciales derivados de la evaluación de cada una por separado, Ortiz-Tudela y colaboradores propusieron en 2010 la integración de tres variables rítmicas susceptibles de monitorización ambulatoria: temperatura, actividad motora y posición corporal, en una variable integrada a la que denominaron TAP (de las siglas de las tres variables que incluye). El citado estudio mostró una elevada correlación inversa entre las puntuaciones en esta nueva variable y los estados de reposo de los sujetos, exhibiendo la variable TAP una curva media diaria con una amplia depresión durante las horas de sueño así como otra bajada más reducida entre las 16 y las 17 horas, coincidiendo con la hora habitual de la siesta. Por tanto, se comprobó que funcionaba como un indicador del nivel de activación general permitiendo con mayor fiabilidad la estimación de los periodos de sueño que cada una de las tres variables que la componen por separado (figura 1).

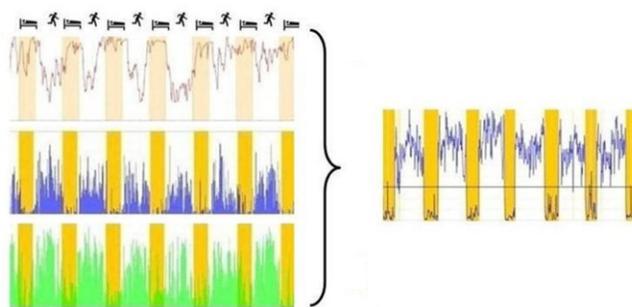


Figura 1. Registro semanal de los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca (a), actividad motora (b), posición corporal (c) y la variable integrada TAP (d), obtenida a partir de los tres anteriores invirtiendo previamente los valores de temperatura. Esta variable representa el nivel de activación general, de modo que valores bajos reflejan niveles reducidos de actividad motora y posiciones horizontales junto con temperaturas elevadas, indicativos de somnolencia o baja activación, y viceversa. A partir de esta variable se establece un umbral (línea azul horizontal) bajo el cual podríamos considerar que el sujeto está dormido. Los rectángulos amarillos (anaranjados en el caso de la temperatura) representan un periodo de estándar de 00:00 a 8:00 horas.

CUANTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Aunque el procedimiento clásico para estudiar variables rítmicas es el análisis del cosinor, que estudia básicamente el ajuste de los datos a una onda sinusoidal, el ritmo de actividad-reposo en los humanos requiere de otros métodos de estudio ya que su patrón no se ajusta exactamente a este tipo de onda (se parece más bien a una onda cuadrada) y es más asimétrico, con una proporción de

aproximadamente 1/3 del tiempo en reposo y 2/3 del tiempo en actividad. Basándonos en esta proporción 2:1 identificamos las 10 horas de mayor actividad (M10) y las 5 horas de menor actividad (L5) de cara a la obtención de dos parámetros: a) el promedio de la variable en cuestión durante dicho periodo, que a su vez nos dará información sobre la calidad de sueño: Un L5 de actividad y de TAP bajos junto con M5 (5 horas de máximos valores) de temperatura elevado se asocian con sueño profundo, mientras que un M10 de actividad y de TAP elevado y un L10 (diez horas de mínimos valores) de temperatura bajo se asocian con buena activación diurna, y b) la hora a la que se sitúa el centro de dichos periodos, que permite la identificación de alteraciones de la fase circadiana.

Otros parámetros de interés son la *estabilidad interdiaria* o regularidad del ritmo, que representaría la consistencia en la repetición del mismo patrón rítmico en días consecutivos (al margen de la forma que tenga su onda), la *variabilidad intradiaria*, que haría referencia al grado de fragmentación de la onda o, dicho de otro modo, las variaciones que presenta la variable a lo largo del día al margen de las variaciones circadianas naturales, y la *amplitud relativa* o contraste entre los valores de la variable relativos al periodo de sueño y los propios del periodo de vigilia. Un ritmo circadiano ideal debe mostrar estabilidad interdiaria y amplitud relativa elevadas junto con baja variabilidad interdiaria. A partir de ellos, podemos obtener un índice cuantitativo del funcionamiento circadiano, el CFI (*Circadian Functioning Index*) con un rango posible entre 0 – 1, que será más próximo a 1, indicando con ello mayor calidad del ritmo, cuanto mayores sean su estabilidad interdiaria y amplitud relativa, y menor sea su variabilidad intradiaria.

CRONODISRUCCIÓN: CUANDO SE ALTERA EL RELOJ BIOLÓGICO

Una vez que sabemos cómo medir y parametrizar los ritmos circadianos, podemos valorar la calidad de los mismos e identificar posibles alteraciones. Utilizamos el término cronodisrupción para referirnos genéricamente a un deterioro en la organización temporal de nuestros ritmos internos, que pueden desincronizarse entre sí o respecto al ritmo ambiental de 24 horas. Esto puede provocar o facilitar el desarrollo de determinadas patologías, tanto de sueño como de otra índole.

ALTERACIONES CIRCADIANAS DE SUEÑO

La Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño tanto en su segunda edición de 2005 (ICSD-2 -*International Classification of Sleep Disorders*) como en la más reciente de

2014 (ICSD-3) reconoce diferentes tipos de desórdenes circadianos de sueño, cuya característica principal es un “patrón recurrente o mantenido de alteración del sueño, debido a alteraciones primarias del marcapasos circadiano endógeno o a una desincronización entre el ritmo circadiano endógeno y los factores exógenos que afectan el horario o duración del sueño”. Desglosando esta definición, el diagnóstico de un trastorno de sueño circadiano requeriría: a) el mantenimiento en el tiempo o la recurrencia de b) síntomas de alteración del sueño, ya sea insomnio, excesiva somnolencia diurna o ambos, c) debidos a una alteración del sistema circadiano, es decir, que no se puedan explicar mejor por otro trastorno primario de sueño. Dicha alteración circadiana puede ser tanto endógena o primaria, como secundaria a factores externos. Dentro de las alteraciones primarias se englobarían el trastorno de retraso de fase, el trastorno de avance de fase, el ritmo de sueño-vigilia irregular y el ritmo en curso libre – *free running* –, también llamado síndrome hipernictameral, mientras que las alteraciones secundarias incluirían el trastorno por *jet lag* o por viajes transmeridianos, el trastorno por trabajo a turnos y el trastorno secundario a condiciones médicas o abuso de sustancias. Esta clasificación incluye además una categoría general de trastornos inespecíficos (NOS, *No Otherwise Specified*). Además, los síntomas deben provocar en el paciente malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes en sus actividades diarias. A continuación realizaremos una descripción más detallada de estas alteraciones y diferentes opciones de intervención.

Trastorno de retraso de fase

Las personas que sufren esta condición muestran un horario endógeno de inicio y final de sueño al menos 2 horas más tarde que el horario normativo, sin que existan otras alteraciones en la arquitectura o duración de sueño: una vez iniciado, éste es normal por lo general. Sin embargo, cuando intentan dormir en un horario convencional, por ejemplo para cumplir con su horario escolar o laboral, esto se traduce en insomnio de inicio y grandes dificultades para levantarse por la mañana a la hora deseada o impuesta. A su vez, las imposiciones relativas al horario de despertar conllevan privación de sueño debido a la imposibilidad de dormirse a la hora deseada, con la consiguiente somnolencia diurna y su repercusión en el rendimiento escolar o laboral. La prevalencia oscila entre el 7 – 16 % de la población, con mayor incidencia en adolescentes, y en varones respecto a mujeres (figura 2).

Este trastorno se debe a un desajuste entre el marcapasos endógeno circadiano y el ciclo ambiental día-noche, estando el primero retrasado respecto al segundo.

Aunque la etiología es desconocida, se han descrito diversos factores de riesgo como los genéticos (un polimorfismo en el gen *Per3*), con presencia de antecedentes en la historia familiar en un 40% de los casos, un periodo circadiano intrínseco más largo de lo normal, o malos hábitos de sueño, con exposición excesiva a la luz durante la noche (por el uso de dispositivos tecnológicos) y/o deficiente exposición a la luz por la mañana. En el caso de los adolescentes probablemente exista una combinación entre una tendencia natural ontogenética y la mala higiene de sueño.

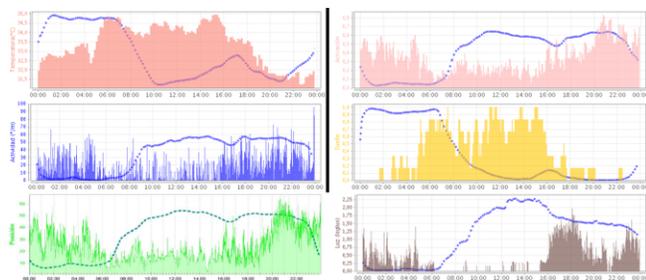


Figura 2. Onda media diaria del ritmo de temperatura de la piel de la muñeca (a), actividad motora (b), posición corporal (c), variable integrada TAP, que representa el nivel de activación general (d), sueño estimado a partir de TAP (e) y luz ambiental (f) de una persona con trastorno de retraso de fase (área coloreada) en comparación con el perfil medio de una persona sin problemas de sueño (línea azul). Los valores asociados a sueño en cada variable (temperaturas elevadas, actividad motora, posición corporal, activación general y luz ambiental bajos) aparecen retrasados en el paciente respecto al periodo de sueño estándar, extendiéndose de las 4:00 a las 16:00 horas por término medio. Datos del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia y Clínica del Sueño Dr. Estivill.

El tratamiento va enfocado a adelantar la fase de sueño hasta la hora deseada o impuesta mediante diversas medidas:

- Modificación de hábitos de sueño: evitar el uso de dispositivos electrónicos por la noche durante las horas previas al sueño, evitar el ejercicio físico intenso por la noche o final de la tarde, evitar siestas prolongadas, corregir los horarios muy tardíos durante el día, cenar temprano y establecer rutinas relajantes previas al sueño (por ejemplo una ducha caliente, que eleva la temperatura de la piel predisponiendo al sueño).

- Cronoterapia: consiste en una “puesta en hora” progresiva del reloj interno, ya sea adelantando gradualmente el horario de levantarse (en casos leves), lo que conlleva una exposición temprana a la luz y un aumento de la presión homeostática de sueño a horas cada vez más tempranas de la noche, o atrasando el horario de acostarse (en casos más graves en los que la opción anterior no es viable) para dar completamente “la vuelta al reloj” hasta alcanzar la hora de inicio de sueño deseada, aplicando a

partir de este momento fuertes sincronizadores y una correcta higiene de sueño.

- Luminoterapia: exposición a luz brillante, bien natural o bien artificial intensa, entre 30 – 120 minutos en torno a la hora deseada de despertar. Asimismo evitar la exposición a luz intensa durante las horas previas al sueño, especialmente luces blancas o azuladas (dispositivos electrónicos o bombillas categorizadas como de “luz fría”), utilizando en su lugar durante estas horas luces cálidas y de baja intensidad.

- Melatonina: bajo supervisión médica y como tratamiento complementario se podrá utilizar la melatonina. El momento de administración durante la fase de tratamiento debe ser aproximadamente dos horas antes de la hora de inicio de sueño deseada y siempre a la misma hora. La dosis recomendada es de 0,3 – 3 mg.

Trastorno de avance de fase

Se caracteriza por un adelanto en los horarios de inicio y final de sueño de varias horas respecto al horario convencional, sin que existan otras alteraciones en la arquitectura o duración del sueño. Es menos prevalente que el retraso de fase, con una incidencia en torno al 1% de la población, aunque podría estar infradiagnosticado debido a que este trastorno entra menos en conflicto con el horario escolar/laboral (a menos que este sea nocturno). Se encuentra de forma similar en ambos sexos, pero con mayor incidencia en ancianos (figura 3).

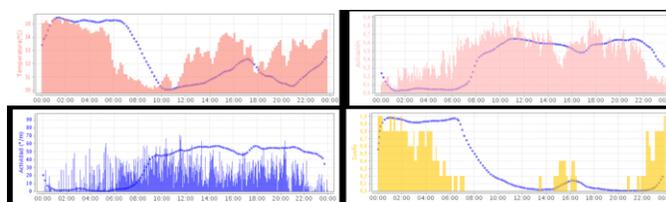


Figura 3. Onda media diaria del ritmo de temperatura de la piel de la muñeca (a), actividad motora (b), variable integrada TAP, que representa el nivel de activación general (c) y sueño estimado a partir de TAP (d) de una persona con trastorno de avance de fase (área coloreada) en comparación con el perfil medio de una persona sin problemas de sueño (línea azul). El periodo de valores asociados a sueño en cada variable (temperaturas elevadas, actividad motora y activación general bajos) aparece adelantado en el paciente respecto al periodo de sueño estándar, extendiéndose de las 22:00 a las 5:00 – 6:00 horas por término medio. Datos del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia y Clínica del Sueño Dr. Estivill.

Al contrario que el anterior, este trastorno se explica por un adelanto del marcapasos endógeno circadiano respecto al ciclo ambiental de 24 horas. Entre las causas también se han encontrado factores genéticos,

concretamente un polimorfismo del gen *Per-2* y la alteración de una enzima, la casein-cinasa épsilon I, encargada de la degradación de la proteína PER, lo que causa un acortamiento del periodo del ritmo circadiano endógeno. Otros factores estarían relacionados con malos hábitos, como por ejemplo en personas mayores que durante las horas de la tarde y principio de la noche muestran un nivel muy bajo de actividad física y de exposición a luz ambiental, mientras que estos son elevados por la mañana temprano, lo que contribuye a adelantar su reloj.

El tratamiento iría enfocado a retrasar la fase de sueño respecto a la actual, combinando pautas de hábitos y de exposición a la luz.

- Modificación de hábitos: aumentar la actividad física por la tarde y retrasar progresivamente la hora de inicio de sueño.

- Luminoterapia: se recomienda evitar en la medida de lo posible la exposición a luz brillante a primera hora de la mañana, por ejemplo cerrando las entradas de luz en interiores o mediante el empleo de gafas de sol si se sale al exterior a dicha hora. Por el contrario, exponerse a luz brillante entre 30 – 120 minutos a última hora de la tarde.

- Melatonina: en caso de tomarla, siempre bajo supervisión médica, el horario adecuado sería entre las 4 y las 6 de la madrugada. Sin embargo para el tratamiento de este trastorno es más potente el efecto de la luz.

Ritmo de sueño-vigilia irregular

Se caracteriza por horarios irregulares de sueño-vigilia, con presencia de periodos de sueño cortos en cualquier momento del día o de la noche en lugar de un periodo principal estable de sueño nocturno. Este perfil se parecería más a un patrón ultradiano inestable en lugar de un ritmo circadiano sólido (figura 4).

Se asocia tanto a procesos de envejecimiento patológico (demencia tipo Alzheimer o enfermedad de Parkinson) como a alteraciones graves en la higiene del sueño en el caso de personas jóvenes y sin deterioro neurológico. Se recomiendan las siguientes pautas de intervención (aunque en el primer caso la recuperación es difícil debido a la degeneración neurológica):

- Modificación de hábitos: se basaría fundamentalmente en establecer horarios estables tanto de sueño como de comidas, actividades, etc. Se puede comenzar fijando una hora de despertar estricta y reduciendo el sueño

durante el día, aumentando así la presión homeostática de cara a la llegada de la noche. En casos muy extremos, se podría realizar una privación total de sueño durante al menos 24 horas, no permitiendo el sueño tras ella hasta una hora adecuada para el inicio del mismo, y aplicar todas las demás pautas a partir de aquí. Se recomienda potenciar en la medida de lo posible el contraste entre el día y la noche, intentando estar muy activo físicamente y recibir mucha luz durante el día.

- Luminoterapia: incidir en la exposición a luz brillante durante las primeras horas del día y reducir su intensidad las horas previas al sueño, permaneciendo completamente a oscuras durante el mismo. La hora de comienzo de exposición a la luz debe ser lo más regular posible.

- Melatonina: en dosis de 3 mg entre 30 – 60 minutos antes de la hora deseada de inicio del sueño.

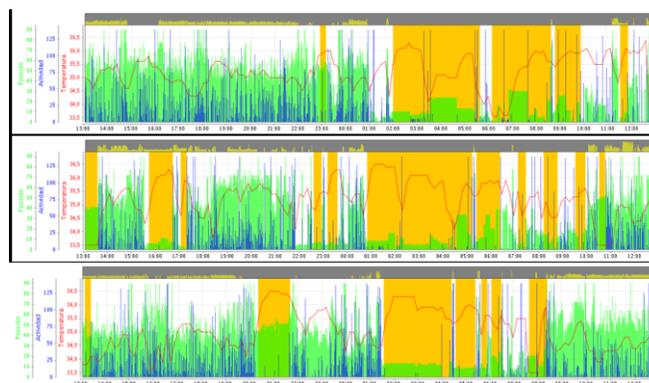


Figura 4. Registro conjunto de los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca (línea roja), actividad motora (azul) y posición corporal (verde) de un paciente con ritmo irregular de sueño durante tres días consecutivos. Las áreas amarillas representan los periodos de sueño estimado a partir de TAP, caracterizados por temperatura elevada junto escasos movimientos y posiciones horizontales (valores bajos). Los periodos de sueño, tanto diurnos como nocturnos, muestran gran variabilidad en cuanto a horarios y duración, y durante el periodo principal de reposo el sueño aparece muy fraccionado. Datos del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia y Clínica del Sueño Dr. Estivill.

Ritmo en curso libre (diferente de 24 horas) o síndrome hipernictameral

La característica central de este trastorno es una duración del periodo circadiano diferente de 24 horas, normalmente superior. En consecuencia, el periodo de sueño no solo está desajustado respecto a la noche ambiental, sino que dicho desajuste aumenta cada día respecto al anterior. Esto conlleva insomnio y somnolencia excesiva recurrentes cada 20 – 30 días en función de la fase en la que se encuentre el ritmo endógeno respecto al ambiental (figura 5).

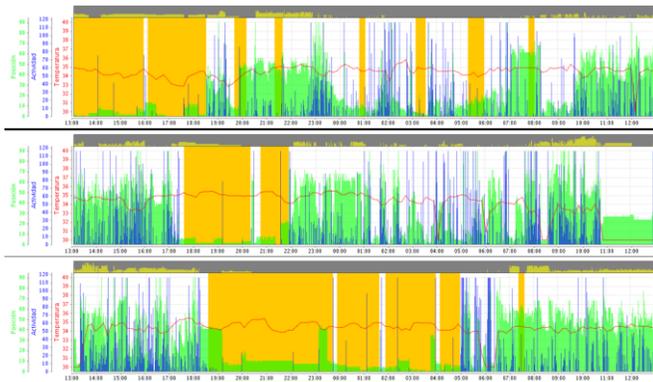


Figura 5. Registro conjunto de los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca (línea roja), actividad motora (azul) y posición corporal (verde) de un paciente con síndrome hipernictámeral durante tres días consecutivos. Las áreas amarillas representan los periodos de sueño estimado a partir de TAP, caracterizados por temperatura elevada junto escasos movimientos y posiciones horizontales (valores bajos). La duración del periodo circadiano superior a 24 horas provoca que el periodo de sueño se retrase cada día respecto al anterior. Por otra parte, el aislamiento respecto a los *zeitgebers* también da lugar a otros síntomas propios de ritmos irregulares, como la presencia de periodos cortos de sueño en distintos momentos del día. Datos del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia y Clínica del Sueño Dr. Estivill.

La causa radica en un aislamiento extremo respecto a las señales ambientales (*zeitgebers*), fundamentalmente la luz, favoreciendo que el reloj biológico siga un curso libre que, de forma natural, muestra un periodo endógeno de diferente duración al del ciclo solar. Esto ocurre por ejemplo en personas con ceguera total, sobre todo aquellas que no solamente han perdido la visión consciente sino también la circadiana (de que son responsables las células ganglionares intrínsecamente fotorreceptoras, no relacionadas con la visión, descritas en otro artículo de este mismo número), mientras que los que conservan este tipo de visión pueden mantener una buena sincronización en sus ritmos si se ayudan con hábitos regulares y, paradójicamente, con una exposición a luz y oscuridad como si se tratase de una persona con visión normal. Otros casos se observan en personas fisiológicamente sanas pero con aislamiento social y ambiental que les impide recibir los *zeitgebers* adecuados, fenómeno conocido como *hikikomori* en Japón, donde se describió por primera vez.

La intervención en este último caso, cuando se debe a un aislamiento social o ambiental sin daño físico, consistiría en romper dicho aislamiento introduciendo todos los *zeitgebers* necesarios y manteniéndolos en el tiempo de forma estricta y consistente. Dado que la tendencia natural asociada al propio trastorno es el retraso progresivo en la hora de inicio de sueño, lo que se busca de manera artificial

con la cronoterapia, se puede aprovechar el momento en que la hora endógena de inicio de sueño coincide con la hora deseada o socialmente establecida para comenzar la intervención. A partir de aquí, además de las pautas de higiene de sueño, introducir la melatonina y la luminoterapia como se describen para el trastorno de retraso de fase.

Jet lag o trastorno por viajes transmeridianos

Se trata de una desincronización transitoria entre el ritmo endógeno y el ritmo ambiental provocada por viajes transmeridianos de al menos dos horas de diferencia horaria, lo que causa insomnio o somnolencia, además de otros problemas como deterioro de la alerta, síntomas cognitivos, gastrointestinales y malestar general, que normalmente se resuelven de forma espontánea después de una semana tras la llegada al destino.

La gravedad del desajuste dependerá del número de horas de cambio y de la dirección del vuelo, siendo normalmente peor tras vuelos en sentido este – oeste que en sentido oeste – este. Esto se debe a que los primeros conllevan un retraso en el horario externo, requiriendo por tanto para su adaptación un retraso del reloj circadiano interno, más asequible por la disposición natural del sistema circadiano a generar ritmos endógenos mayores de 24 horas. Así pues, la intervención también dependerá del sentido del vuelo y consistirá en pautas similares a las descritas para los trastornos de retraso (vuelos E – O) o adelanto de fase (O – E), con ciertas especificaciones. En el primer caso (vuelos hacia el oeste), los sujetos deberán evitar la luz entre las 5:00 – 11:00 a.m. (hora del lugar de origen) y exponerse a ella entre las 21:00 p.m. – 3:00 a.m. En el segundo caso (vuelos hacia el este) se procederá al contrario: exposición a la luz entre las 5:00 – 11:00 a.m y evitarla entre las 21:00 p.m. – 3:00 a.m. Asimismo, se puede administrar melatonina en dosis de 2 – 5 mg, 30 – 60 minutos antes de la hora deseada de inicio de sueño en el lugar de destino, pudiendo comenzar incluso un par de días antes del vuelo. También se puede utilizar cafeína durante las horas de actividad, lo que potenciaría el contraste entre el día y la noche al aumentar el nivel de activación.

Una variante recientemente descrita de *jet lag*, denominada *jet lag* social, hace referencia a la desincronización transitoria entre el ritmo endógeno y el ambiental, producida en este caso por el cambio horario entre el fin de semana y la semana laboral que experimentan las personas jóvenes que trasnochan el fin de semana. Para evitar la potencial cronodisrupción se recomienda mantener un horario estable de despertar durante el fin de semana (no más de dos horas de diferencia respecto al habitual)

independientemente de la hora a la que se acueste el sujeto.

Trastorno asociado al trabajo a turnos

Este trastorno se produce en personas que trabajan en horarios en los que nuestro SC nos predispone para el descanso. En consecuencia, el sujeto experimenta somnolencia excesiva durante dichas horas e insomnio cuando intenta dormir en una fase en la que no estamos programados para ello. Las mayores quejas se observan en los turnos rotatorios y en los nocturnos fijos, ya que en estos últimos las obligaciones familiares y sociales diurnas y la inevitable exposición a luz durante el día impiden que el sujeto consiga mantener su ritmo, aunque invertido, de forma estable (ver artículo de turnos de trabajo en este mismo número de la revista).

La intervención debería ir dirigida al mantenimiento de un ritmo lo más regular posible en sus horarios sociales, de sueño, comidas y actividad física, que no entre en conflicto con su horario de trabajo. En los turnos de noche fijos la opción más viable es la de favorecer un retraso de fase estable. Para facilitararlo, el sujeto debería evitar recibir luz por la mañana (usar gafas de sol durante el camino del trabajo a casa, cerrar las entradas de luz a la casa durante estas horas) y concentrar la actividad física y los contactos sociales en horario de tarde.

En los turnos rotatorios, dada la predominancia de turnos de día (mañanas y tardes, más los días libres, frente a las noches) la mejor opción sería mantener un ritmo diurno estable, manteniendo todos los *zeitgebers* acordes con este ritmo y considerando los turnos de noche como excepción. En el caso de tomar melatonina hay que tener en cuenta que se trata de un sincronizador del sistema circadiano, no un hipnótico. Como tal, y teniendo en cuenta que su administración por la tarde-noche provoca adelanto de fase y por la mañana provoca retraso de fase, cambiar el horario de ingesta en función del turno correspondiente provocaría una cronodisrupción al obligar al sistema circadiano a “sincronizarse” alternativamente a ritmos opuestos. En su lugar, habría que tomarla siempre a la misma hora, 30 – 60 minutos antes de horario habitual de dormir, y no tomarla los días de turno de noche.

Trastornos circadianos debidos a condiciones médicas

Esta denominación engloba los trastornos circadianos secundarios a procesos mórbidos o traumáticos, bien por el deterioro físico o funcional de estructuras relacionadas con los ritmos circadianos que se produce en ciertas enfermedades neurodegenerativas, por la inadecuada

exposición a *zeitgebers* derivada del abandono de las rutinas habituales asociado a las demencias, o por disautonomías, que al afectar la inervación simpática de los vasos sanguíneos de la piel alteran el ritmo de temperatura periférica y con él, el de temperatura central, afectando el sueño.

Dado que el abanico de enfermedades que cursan con alteración de los ritmos circadianos es amplio y heterogéneo, y teniendo en cuenta que los síntomas circadianos y de sueño dependerán de las particularidades de cada enfermedad en cuestión, no pudiéndose caracterizar de forma global, una revisión completa sobre este tema requeriría un capítulo aparte. Por tanto nos centraremos en tres condiciones médicas que nos resultan de gran interés bien por su impacto clínico o funcional, su incidencia en la población o la relevancia de los síntomas de ritmos y sueño en el síndrome: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la depresión.

En la Enfermedad de Alzheimer coexiste la alteración estructural del NSQ, que muestra pérdida neuronal asociada a la presencia de ovillos neurofibrilares en esta estructura, con la ausencia de exposición a sincronizadores ambientales como la luz, las rutinas o los contactos sociales. Los síntomas relacionados con el sueño y ritmos circadianos incluyen un aumento en el número de despertares nocturnos y mayor somnolencia diurna que los pacientes sanos igualados en edad, junto con un perfil circadiano de baja amplitud relativa y gran fragmentación (más acusado que el de los pacientes de mayor edad sin deterioro cognitivo). También se produce un fenómeno denominado *sundowning* caracterizado por episodios de agitación motriz y verbal al final de la tarde, que podría estar relacionado por un mal funcionamiento del SC.

La terapia con luz durante el día y con melatonina es beneficiosa para los síntomas circadianos y de sueño, pudiendo mejorar incluso algunos síntomas comportamentales, aunque en el caso de la melatonina los estudios muestran resultados contradictorios en este último aspecto.

La Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos, por su parte, se caracterizan por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que explicaría los síntomas motores y algunos de los relacionados con el sueño como el síndrome de piernas inquietas o el trastorno de conducta del sueño REM que en ocasiones se asocian a esta enfermedad. Otros síntomas de sueño son la fragmentación y despertares matutinos tempranos, en los que influyen diversos factores como las discinesias y distonías dolorosas, la depresión, la nicturia y la alteración del SC por neurodegeneración, así como excesiva somnolencia diurna

derivada tanto de la mala calidad del sueño como, posiblemente, del tratamiento farmacológico dopaminérgico y la pérdida de neuronas colinérgicas en el tronco y prosencéfalo basal y de neuronas que contienen orexina en el hipotálamo lateral.

En cuanto a síntomas circadianos, estos pacientes muestran menor amplitud relativa en el ritmo de actividad que los controles, con empeoramiento de los síntomas motores y peor respuesta al tratamiento a última hora de la tarde. El ritmo de temperatura central parece normal en esta enfermedad, aunque en la atrofia multisistémica no se observa la típica bajada nocturna. Sin embargo sí se ha comprobado la alteración en el ritmo de presión arterial, con un perfil *no dipper* o incluso *riser* nocturno.

Los síntomas de sueño mejoran con el tratamiento con levodopa u otros agonistas dopaminérgicos gracias su efecto sobre los síntomas motores.

En el caso de los trastornos psiquiátricos también se ha observado una importante comorbilidad con alteraciones circadianas y de sueño. Aproximadamente un 80% de pacientes diagnosticados de depresión mayor muestran síntomas relacionados con el sueño que podrían explicarse en gran parte por la disminución en los niveles de serotonina, neurotransmisor implicado en la síntesis de melatonina. El consecuente déficit de melatonina se manifiesta fundamentalmente en despertar precoz, al que puede sumarse el insomnio de conciliación en los pacientes que además presentan síntomas de ansiedad, dando lugar a una disminución en el tiempo total de sueño. Otros síntomas frecuentes son las pesadillas y el fraccionamiento del sueño. En su conjunto, todos estos síntomas provocan un aumento de la fatiga y la somnolencia diurna que puede sumarse y llegar a confundirse con los síntomas típicos de la depresión. Además se han observado alteraciones en la estructura del sueño, concretamente una disminución de la latencia del sueño REM y un mayor porcentaje de sueño ligero (fases I y II) en detrimento de la proporción de sueño profundo (fases III y IV) que podrían guardar relación con una alteración en la regulación ultradiana de la estructura del sueño.

Otros síntomas circadianos incluyen baja amplitud relativa en el ritmo de temperatura corporal y variaciones diurnas en los síntomas cognitivos y del estado de ánimo, así como hipersecreción de cortisol y avance de fase en el ritmo de secreción de esta hormona. Adicionalmente, este trastorno muestra un fuerte componente rítmico infradiano que se manifiesta en las llamadas depresiones estacionales caracterizadas por la recurrencia de episodios preferentemente en otoño e invierno, con remisión (o viraje a

hipomanía/manía en el caso de los trastornos bipolares) durante los meses de primavera y verano.

La administración de melatonina de liberación lenta se puede utilizar para mejorar los síntomas de despertar precoz además de su efecto sincronizador, aunque en el caso de la depresión está cobrando fuerza el tratamiento con agomelatina, un agonista melatoninérgico y antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{2C} de serotonina que se ha mostrado eficaz tanto para la sincronización de ritmos circadianos como para los problemas de sueño, incluyendo mejoras en su estructura, además de estimular la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica a nivel prefrontal y mesolímbico mejorando los síntomas depresivos. El empleo de la terapia lumínica también ha mostrado eficacia tanto para los síntomas del estado de ánimo como los de sueño y ritmos circadianos en estos pacientes.

CONSEJOS GENERALES PARA UN BUEN DORMIR

- Regularizar los hábitos de vida. Levantarse a las mismas horas cada día con independencia de cuando se acostó la noche anterior. Un horario para ir a dormir estable también ayuda a mantener la sincronización del sueño, aunque es menos efectivo que la regularidad a la hora de levantarse. Si se levanta cansado y le cuesta mantener la alerta durante el día, puede ser que su sueño sea insuficiente, pruebe a adelantar unos 15 min su inicio de sueño durante una semana, si se siente mejor añada otro adelanto de 10 o 15 minutos durante otra semana, hasta que ya no consiga beneficios adicionales.
- Condicione su cerebro para el momento de dormir mediante una serie de rutinas diarias. Por ejemplo, leer un libro, escuchar música, ver la TV, sacar a pasear al perro, tomar un baño relajante, etc. Siempre son preferibles aquellas rutinas que pueda realizar también cuando esté de viaje.
- Mantenga la habitación a oscuras o utilice un antifaz para dormir. La oscuridad le indica al cerebro que es el momento de dormir, mientras que la luz, incluso si esta es tenue, produce al alerta cerebral. Si su habitación es oscura, puede dejar las ventanas abiertas para que la salida del sol produzca un despertar natural.
- Mantenga la habitación en silencio o utilice tapones para los oídos. Dejar la TV o la radio encendida le producirá despertares durante la noche.
- Mantenga la habitación fresca. La temperatura fresca

favorece la pérdida de calor lo que permite el inicio del sueño. Muchos problemas de sueño se deben a la elevada temperatura ambiental en la habitación lo que mantiene la activación cerebral y dificulta el sueño. Sin embargo, si tiene los pies y las manos frías antes de dormir, seguramente tendrá dificultades para iniciar el sueño. En este caso deberá realizar un baño de pies con agua caliente, o emplear una manta térmica o bolsa de agua para corregir este problema; pero, cuidado, una vez iniciado el sueño, los pies muy calientes pueden favorecer el despertar durante el sueño.

- Utilice la cama para dormir. Si la cama se utiliza para ver TV, chatear, comer o trabajar, estará condicionando su cerebro con señales asociadas a la vigilia y no al sueño.
- Si duerme la siesta y tiene problemas para dormir de noche, reduzca la siesta a menos de 30 min. Una siesta de 20 min es suficiente para mejorar su alerta durante varias horas. Dormir siestas largas reduce su presión homeostática para dormir por la noche.
- Tomar un baño caliente (38-40°C) unos 90 minutos antes de dormir. El baño caliente produce una subida de un grado en su temperatura, lo que facilita la posterior pérdida de calor y el inicio del sueño, siendo tan eficaz como los medicamentos para dormir.
- Realizar ejercicio regularmente. La actividad diaria aeróbica realizada en exteriores favorece la sincronización de su reloj biológico y el reposo nocturno, se trata de las dos caras de la misma moneda. Sin embargo, si tiene problemas de sueño, evite el ejercicio físico intenso tres horas antes de ir a dormir.
- Evitar la cafeína unas 5 horas antes de dormir. Incluso si no le afecta para iniciar el sueño, la cafeína puede hacer que su sueño sea más superficial.
- Evitar fumar y beber alcohol antes de dormir. La nicotina es un estimulante que interfiere con el sueño. El alcohol aunque pueda producir una sensación de somnolencia, produce un sueño superficial y fragmentado.
- Aprenda técnicas de relajación como la relajación muscular, meditación o yoga para reducir su estrés diurno y favorecer el descanso. Recuerde que el sueño se prepara durante el día, de modo que la ansiedad y el estrés diurno pueden producir insomnio durante la noche.
- Dele la vuelta al reloj si se despierta frecuentemente y se obsesiona con la hora. Evite despertadores que proyectan la hora en el techo del dormitorio.

- Si a pesar de todo lo anterior sus problemas persisten visite a su médico o acuda a un especialista en medicina del sueño, usted podría tener un trastorno de sueño que requiera tratamiento médico.

REFERENCIAS

- Azevedo CVM, Sousa I, Ketema P, McLeish MY, Mondéjar MT, Madrid JA, et al. Teaching chronobiology and sleep habits in school and university. *Mind Brain Educ* 2008;2:34-47.
- Blazquez A, Martinez-Nicolas A, Salazar FJ, Rol MA, Madrid JA. Wrist skin temperature, motor activity, and body position as determinants of the circadian pattern of blood pressure. *Chronobiol Int* 2012;29:747-56.
- Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutic application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5:80-90.
- Deschenes CL, McCurry SM. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:20-6.
- Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;119:325-46.
- Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:127-34.
- Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res* 2012;52:139-66.
- Krauchi K, Deboer T. The interrelationship between sleep regulation and thermoregulation. *Front Biosci* 2010;15:604-25.
- Kohyama J. Neurochemical and neuropharmacological aspects of circadian disruptions: an introduction to asynchronization. *Curr Neuropharmacol* 2011;9:330-41.
- Lack LC, Gradirar M, Van Someren EJ, Wright HR, Lushington K. The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev* 2008;12:307-17.
- Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* 2010;6(11):e1000996.
- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, Manchester LC. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007;13:303-28.
- Reiter RJ, Tan DX, Madrid JA, Erren TC. When the circadian clock becomes a ticking time bomb. *Chronobiol Int* 2012;29:1286-7.

Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007;30:1460-83.

Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007;30:1484-501.

Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav* 2008;95:570-80.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Nedergaard M, et al. Sleep drives metabolite clearance from adult brain. *Science* 2013;342:373-7.