

ACTUALIZACION POR TEMAS

La manipulación del sueño como estrategia cronobiológica de investigación en psiquiatría

Dr. Rafael J. Salín Pascual *
Dr. Juan Ramón de la Fuente R. **

Las manipulaciones del ciclo sueño-vigilia han contribuido, entre otras cosas, a profundizar en el conocimiento de la psicobiología de los trastornos afectivos y a implementar el manejo terapéutico de los mismos. En este artículo se revisan algunas de las estrategias que se han desarrollado con tales propósitos, y sus respectivas aportaciones al conocimiento teórico-práctico de este grupo de trastornos psiquiátricos.

En 1960, William Dement (1) publicó un trabajo en el cual valoró el efecto que tendría sobre los seres humanos la privación del soñar. El experimento consistió en despertar a los sujetos cuando éstos iniciaban la fase MOR (movimientos oculares rápidos), recién descubierta por Aserinsky (2), y que se había correlacionado con la actividad onírica. La pregunta de la cual partía el autor era: "¿es posible para los seres humanos continuar funcionando normalmente, si su vida onírica es parcial o completamente suprimida?". Para tratar de contestarla, estudió a 8 sujetos del sexo masculino entre los 23 y los 32 años, utilizando como criterios para establecer que un sujeto estaba en fase MOR: 1) el trazo electroencefalográfico sin husos, 2) los movimientos oculares y 3) la hipotonía muscular. Los voluntarios fueron despertados mediante estimulación directa, al inicio del sueño MOR. Se efectuaron en cada sujeto entre veinte y treinta registros, que comprendieron noches de habituación, registro basal, privación y recuperación. Sus registros mostraron que a medida que se iniciaba la supresión de la fase MOR, se observaba una tendencia a incrementar su frecuencia de presentación. Posteriormente, Vogel (3) denominó a este fenómeno "presión MOR". Conductualmente, en los pacientes estudiados se observó irritabilidad, ansiedad y dificultad para concentrarse.

En 1965, el propio Dement (4a) escribió que "la privación de MOR en humanos no es perjudicial en forma directa para la personalidad". En sus trabajos con animales corroboró la existencia de la presión MOR, y que cuando se permite que éstos duerman libremente, se observa un "rebote" en el porcentaje de sueño MOR, superior a los niveles observados en los registros basales. Finalmente, el mismo autor (4a) postuló la existencia de una sustancia que podría

"acumularse" durante la privación MOR, y "gastarse" cuando se restableciera el sueño libremente sin interrupciones. Para documentar lo anterior, diseñó un experimento con el fin de privar del sueño MOR a un grupo de gatos, y trasfudir su líquido cefaloraquídeo (LCR) a la cisterna magna de otro grupo de gatos intactos, en quienes observó un aumento del sueño MOR después de la trasfusión. A pesar de lo interesante de estas observaciones, hay que señalar que no se ha aislado ninguna sustancia endógena con estas propiedades.*

Privación del sueño en animales

Los cambios conductuales que se han observado en los animales privados del sueño MOR son los siguientes:

1. Aumento de la excitabilidad cortical, manifestada por una disminución en el umbral convulsivo (5).
2. Acortamiento de la latencia de los potenciales evocados corticales auditivos (6).
3. Aumento de la excitabilidad periférica y retardo en los potenciales evocados somato-sensoriales (6).
4. Aumento de la actividad motora (7).
5. Aumento progresivo y significativo del número de respuestas agresivas, las cuales se potencian con la administración de anfetaminas (8, 9, 10).
6. Disminución de las pautas conductuales aprendidas, antes de la privación, y una falla notoria en el aprendizaje durante el tiempo de privación (11).

Privación del sueño MOR en humanos

Los primeros estudios (1) sugirieron que la privación de MOR era capaz de producir ansiedad, irritabilidad y dificultad para concentrarse, todo lo cual desaparecía después de una noche de sueño ininterrumpido. Posteriormente, Foulkes y cols. (12) demostraron que la actividad onírica ocurre en las fases de sueño MOR pero también en las no MOR, de tal suerte que para que ocurra una privación total de la actividad onírica, es necesario que los sujetos sean privados totalmente de sueño.

La similitud entre la actividad onírica y los fenómenos sensoperceptivos que experimentan los pacientes psiquiátricos durante las alucinaciones, condujo

* *Estudiante de la Maestría en Ciencias Médicas, UNAM y Clínica de Estudios Especiales, Instituto Mexicano de Psiquiatría.*

** *Jefe de la Clínica de Estudios Especiales, Instituto Mexicano de Psiquiatría. México, D. F.*

* *Recientemente se ha atribuido a varias sustancias el papel de promotores endógenos del sueño (4b, 4c, 4d).*

a Vogel y Traub (13) a estudiar pacientes esquizofrénicos en condiciones de privación de MOR. En algunos de ellos se observó una disminución del tiempo total MOR en los registros basales hipnográficos, sin que se modificara su sintomatología con la privación. Es interesante señalar que la reducción total de MOR se observó fundamentalmente en pacientes con sintomatología predominantemente alucinatoria. Otro dato interesante, que ha sido reportado en forma consistente, es la falta de rebote MOR después de que los enfermos esquizofrénicos han sido privados instrumentalmente (14).

Efectos terapéuticos de la privación MOR en enfermos deprimidos

Vogel y cols. (3) fueron los primeros en reportar que algunos enfermos deprimidos mejoraban notablemente después de la privación MOR. Sus observaciones sugerían que los pacientes más beneficiados con este tipo de manipulación eran los que presentaban formas de depresión endógena; en tanto que los pacientes con depresiones neuróticas tenían poca o nula mejoría.

Por otra parte, la supresión del sueño MOR ocurre con frecuencia cuando se usan fármacos antidepressivos (3). Esta supresión es sostenida, es decir, no produce tolerancia y se mantiene durante varios meses. Los IMAO reducen el sueño MOR a un 5 % en relación al sueño total, mientras que los antidepressivos tricíclicos lo reducen a un 10 % en relación al sueño total. Otros fármacos, como los barbitúricos, también tienden a reducir el sueño MOR, pero éste es un efecto agudo que desaparece en tres o cuatro días; además, se sabe que estas drogas no tienen ningún efecto antidepressivo. Por otro lado, la terapia electroconvulsiva también es capaz de reducir el sueño MOR, mientras que la reserpina, que induce depresión, lo aumenta. Finalmente, la privación del sueño MOR en animales, hace que éstos desarrollen un estado conductualmente opuesto a la depresión, caracterizado por aumento de la actividad psicomotriz (3).

En humanos, tanto estudios abiertos como controlados (7) han mostrado consistentemente que una proporción importante de enfermos deprimidos mejora con esta manipulación de sus fases del sueño. Más aún, aquellos que no responden a la privación MOR, tampoco parecen responder al tratamiento, por lo menos con uno de los antidepressivos tricíclicos (imipramina).

Hay datos (3) que sugieren que el mecanismo antidepressivo de la privación del sueño MOR reside en la presión MOR, definida ésta como la capacidad para incrementar el sueño MOR, estimulada por su privación; es decir, la relación que existe entre el sueño MOR después de la privación (MOR de recuperación) y el sueño MOR basal multiplicada por cien, o sea:

$$\text{Presión MOR} = \frac{\text{Sueño MOR de recuperación} \times 100}{\text{Sueño MOR basal}}$$

Privación total de sueño en enfermos deprimidos

Schulte y cols. (15) fueron los primeros en reportar

que algunos pacientes deprimidos mejoran después de una noche de supresión total de sueño. Plug y Tolle (16), en un estudio controlado, observaron que todos los pacientes con depresiones "psicóticas" mejoraron después de la privación total de sueño, lo cual no ocurrió en pacientes con depresiones "neuróticas".

Después de estudiar a más de cien pacientes deprimidos, los mismos autores observaron que la mejoría, cuando va a presentarse, ocurre en el último tercio de la noche. Además, reportaron que el procedimiento está prácticamente exento de efectos colaterales. No obstante, algunos pacientes pueden presentar reacciones hipomaniacas y/o exacerbación de sus rasgos paranoides. Fährndrich (17), estudió a 80 pacientes deprimidos, en quienes realizó un total de 164 privaciones totales de sueño. Sus resultados pueden resumirse como sigue:

1) Los enfermos con depresión endógena y/o psicótica, así como los pacientes esquizofrénicos con sintomatología afectiva depresiva importante, mejoran con una noche de privación total de sueño. Esta mejoría se observa después de una noche de recuperación, sin embargo, después de dos noches de recuperación se observa una mejoría en pacientes deprimidos neuróticos, mientras que algunos pacientes endógenos y psicóticos vuelven a empeorar al segundo día.

2) Los pacientes esquizofrénicos con datos de depresión pospsicótica, responden igual que los pacientes deprimidos bipolares.

3) Las complicaciones durante la privación total de sueño son raras.

4) Los pacientes que se sometieron a múltiples privaciones totales de sueño, dejando días intermedios de recuperación, respondieron de manera desigual y, en general, tórpida.

Siguiendo una línea diferente pero no menos interesante, Kvist y Kirkegard (18) trataron de correlacionar el efecto clínico de la privación total con la prueba de estimulación hipofisaria con tiroliberina (TRH) en pacientes con depresión endógena. Ocho de veintiocho pacientes (28 %) respondieron favorablemente a la privación total de sueño. Este grupo se caracterizó por tener menos retardo psicomotriz. Cinco de éstos ocho (62 %) recayeron en un promedio de cuatro semanas, mientras que los otros tres (38 %) permanecieron bien durante los seis meses del seguimiento.

De los ocho pacientes que respondieron, los tres que tenían una delta de TSH $>2\mu\text{U/ml}$ fueron los que continuaron con una mejoría clínica hasta los seis meses; mientras que los otros cinco tuvieron un delta TSH $<2\mu\text{U/ml}$. Así, el valor predictivo del TRH tuvo un margen de seguridad del 100 % aunque, por supuesto, la muestra es muy pequeña para establecer conclusiones definitivas.

Privación parcial de sueño en enfermos deprimidos

Schilgen y Tolle (19) investigaron las influencias de la privación parcial de sueño en un grupo de 30 enfermos con depresión endógena. Los pacientes fueron despertados en la segunda mitad de la noche,

a la 1:30 hs, y no se les permitió que volvieran a dormirse sino hasta las 21:00 hs de ese día. En el análisis de sus datos, observaron que los síntomas depresivos mejoraron en un 30 %. Aunque en términos generales, el 75 % de los pacientes estudiados mejoró, las variaciones interindividuales fueron considerables.

La depresión y otras alteraciones de los ritmos circadianos

Existen otras posibilidades de manipulación cronobiológica en enfermos deprimidos, cuyos efectos terapéuticos aún no están debidamente documentados, pero que no obstante, son interesantes. Tal sería el caso de la modificación del periodo de luz al que el paciente está expuesto, haciéndolo más prolongado mediante la aplicación de luz artificial antes del amanecer y después del anochecer; o la de recorrer el tiempo de acostarse, dejando que el enfermo duerma más tarde de lo que habitualmente acostumbra a hacerlo (20).

Todo esto sugiere que en la depresión existe una alteración en los ritmos circadianos, en la que los osciladores para la presentación de los ciclos sueño-vigilia se encuentran deficientes (21). En efecto, una de las hipótesis que trata de explicar las alteraciones del sueño en estos enfermos (acortamiento de la latencia del primer MOR, frecuentes despertares durante la noche, disminución de estadios 3 y 4, y mayor actividad en el primer MOR), así como los efectos terapéuticos de la manipulación del MOR y del sueño en general, es llamada "Hipótesis de fase avanzada del sueño MOR" (20). Esta postula que la frecuencia de presentación del sueño MOR está recorrida en estos casos en sentido contrario a las manecillas del reloj. Es decir, que la presentación del sueño MOR está retrasada, y lo que se observa es que las características del sueño MOR, que habitualmente ocurren entre las 05:00 y 11:00 hs, se presentan entre las 21:00 y las 24:00 hs.

El sueño MOR tiene un ritmo que se caracteriza porque sus latencias van aumentando durante la primera parte de la noche, proporcionalmente al aumento en su duración. En la segunda parte de la noche, las latencias de presentación del MOR se acortan aunque sigue aumentando la duración del mismo.

Es posible que en algunos síndromes, como la depresión o la narcolepsia, haya una alteración en

el oscilador neural, que está aparentemente integrado por dos estructuras: el *locus coeruleus* y los núcleos reticulares del puente (campo gigantocelular-pontino) (21). El primero contiene, sobre todo, células noradrenérgicas, en tanto que los núcleos son principalmente acetilcolinérgicos.

Por otro lado, se ha propuesto (21) que los cambios neurobioquímicos que ocurren en algunas formas de depresión podrían estar modificando este oscilador neural, ya sea por aumento de la transmisión colinérgica (o aumento de la sensibilidad de los receptores muscarínicos) o por una disminución en la transmisión noradrenérgica (o disminución en la sensibilidad a los receptores alfa-adrenérgicos). De hecho, Sitaram y cols. (22) han logrado reproducir los patrones del sueño de los pacientes deprimidos mediante el bloqueo crónico de los receptores muscarínicos centrales, usando anticolinérgicos. Al suprimirse los fármacos, los receptores quedan hipersensibilizados y los sujetos presentan un patrón de sueño semejante al observado en algunas formas de depresión. Finalmente, se ha reportado que ocurre una disminución en la sensibilidad de los receptores de catecolaminas en ratas privadas de sueño total (23).

Conclusiones

La manipulación del sueño, ya sea mediante la privación selectiva de alguna de sus fases o mediante su privación total; o bien, mediante la modificación en el horario de su inicio o del periodo de luminosidad, son estrategias cronobiológicas que han aportado datos importantes al campo de la psicobiología y de la psiquiatría. Si bien sus posibles aplicaciones clínicas distan aún de estar bien documentadas, es necesario reconocer que éstas han generado una nueva metodología para investigar algunos fenómenos de la naturaleza que tienen que ver con la conducta humana, las funciones nerviosas superiores, y la interacción del hombre, sano y/o enfermo, con el mundo en el que vive.

Con base en la información que se ha presentado de manera resumida en este artículo, es razonable presuponer que la manipulación informada de los ritmos biológicos encontrará un lugar definitivo dentro de la terapéutica psiquiátrica en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFIA

1. DEMENT W: The effects of dream deprivation. *Science*, 131: 1705-1707, 1960.
2. ASERINSKY E, KLEITMAN N: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118:273-274, 1953.
3. VOGEL Q W, McABEE R, BARKER K, THURMOND A: Endogenous depression improvement and REM pressure. *Arch Gen Psychiatry*, 34:96-97, 1977.
- 4a. DEMENT W: Recent studies on the biological rate of rapid eye movement-sleep. *Amer J Psychiat*, 122:404-408, 1965.
- 4b. BARBELY A: Endogenous sleep-promoting substances, trends in pharmacol. *Sciences*, 3:350, 1982.
- 4c. NORMANTON JR, GENT J P: Comparison of the effects of two "sleep" peptides, delta sleep-inducing peptide and arginina-vasotocin, on single neurons in the rat and rabbit brain stem. *Neuro-*

- science*, 8:107-114, 1983.
- 4d. KOELLA W P: (ed) *Sleep 1982*. Physiology, Pharmacology, Sleep Factors, Memory, Sleep Deprivation, Hipnotics. S. Karger A Q. Basilea 1983 pp. 107
 5. COHEN H B, DEMENT W C: Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical phase". *Science*, 150:1318-1319, 1965.
 6. DEWSON J H III, DEMENT W C, WAGENER T E: Rapid eye movement sleep deprivation: a central neural change during wakefulness. *Science*, 156:403-406, 1967.
 7. VOGEL Q W: A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry*, 32:749-761, 1975.
 8. MOGILNICKA E: REM sleep deprivation changes. Behavioural response to catecholaminergic and serotonergic receptors activation in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 15:149-151, 1981.
 9. MUSTY R E, LINSDAY C J, CARLINI E A: 6 hydroxydopamine and the aggressive behaviour induced by marihuana in REM sleep deprived rats. *Psychopharmacology*, 48:175-179, 1976.
 10. TUFIK S: Changes of response to dopaminergic drugs in rats submitted to REM sleep deprivation. *Psychopharmacology*, 72:253-260, 1981.
 11. STERN W C: The relationship between REM sleep and learning: animal studies. En: Hartman, E. (ed): *Sleep an Dreaming*. Boston, Little Brown & Co. 249-257, 1970.
 12. FOULKES D: Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol*, 7:231-243, 1965.
 13. VOGEL G W, TRAUB A C: REM deprivation: I the effect on schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 18:287-300, 1968.
 14. GUILLIN J C, BUCHSBAUM M S, JACOBS L S: Partial REM sleep deprivation, schizophrenia, and field articulation. *Arch Gen Psychiatry*, 30: 653-662, 1974.
 15. SCHULTE V W: Das Depressive Syndrom. En: *Hippius y Selbach*. (Eds.) Munich. 1969. Citado en (24).
 16. PLUG B, TOLLE R: Die behandlung endogener depressionen durch schlafentzug. Zentral blatt furdie gesamte neurologie und psychiatrie. 196:7, 1969. Citado en (24).
 17. FAHNDRICH E: Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Research*, 5:277-285, 1981.
 18. KVIST J, KIRKEGARD C: Effect of repeated sleep deprivation on clinical symptoms and the TRH test in endogenous depression. *Acta Psychiat Scand*, 62:494-502, 1980.
 19. SCHILGEN B, TOLLE R: Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 37:267-271, 1980.
 20. KNOWLES J B, McLEAN A W, CAIRNS J: REM sleep abnormalities in depression: a test of the phase-advance hypothesis. *Biol Psychiatry*, 17: 605-609, 1982.
 21. VOGEL P W, VOGEL F, McABEE S A, THURMOND A J: Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry*, 37:247-253, 1980.
 22. SITARAM N, GUILLIN J C: Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: evidence of cholinergic abnormality in primary affective illness. *Biol Psychiatry*, 5:925-955, 1980.
 23. WIRS-JUSTICE A, TOBLER I, KAFKA M S, NABER D, MARANGOS P J, BORBELY A A, WEHR T A: Sleep deprivation: effects on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter receptors. *Psychiatry Research*, 5:67-76, 1981.
 24. BHANJI S, ROY G A: The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: a replication study. *Brit J Psychiat*, 127:222-226, 1975.