

A photograph of a woman with reddish-brown hair sleeping peacefully in a bed. She is wearing a light-colored, short-sleeved top and is tucked under white, slightly wrinkled linens. Her eyes are closed, and her expression is relaxed. The lighting is soft and somewhat dim, suggesting a nighttime or early morning setting. The background shows the headboard of the bed and a dark-colored nightstand.

El Sueño Y Sus Relaciones Con Nuestra Respuesta Inmunológica

**Dr. Javier Velázquez Moctezuma; Dra. Guadalupe Terán Pérez;
Dra. Yoaly Arana Lechuga; Dr. Oscar Sánchez Escandón.
Clínica de Trastornos del Sueño. UAM- Iztapalapa.**

Desde hace muchos siglos la humanidad conoció que el sueño adecuado se ligaba a un estado de salud y de energía muy adecuados para el funcionamiento diario de los seres humanos. Cada uno de nosotros ha experimentado a lo largo de su vida, los efectos de no dormir durante una noche completa o, en ciertas ocasiones, dormir muy mal durante varios días o semanas. Esta restricción de sueño hace estragos en el organismo que, hoy, en pleno siglo XXI apenas se empiezan a conocer a profundidad. El extremo cansancio, las dificultades para concentrarse, los errores frecuentes en tareas que regularmente se dominan a plenitud y los cambios en el estado de ánimo son características que presenta quien no a dormido adecuadamente.

Profundizando un poco mas en los efectos nocivos de la restricción de sueño, hay una consecuencia de no dormir bien que es popularmente bien conocida. La sabiduría popular maneja desde mucho tiempo atrás la idea de que no dormir bien nos pone en un alto riesgo de contraer una enfermedad infecciosa. Las abuelas solían mandar a los nietos a dormir ante la menor seña de que el niño se iba a enfermar de gripa o de diarrea. Con esto quedaba claro que el sueño juega un papel protector frente a enfermedades infecciosas lo que revela una relación estrecha con el sistema inmunológico.

La segunda vertiente que nos ha brindado información acerca de esta relación entre el sueño y el sistema inmunológico es el patrón de sueño que presenta quien ya está afectado por algún tipo de infección. Quien padece desde un cuadro gripal hasta una infección seria en alguna parte del organismo, muestra una característica muy generalizada, tiene muchas ganas de dormir y, si lo puede hacer, dormirá un número de horas muchos mayor al que acostumbra. Cuando la infección es leve y el sujeto es fuerte, la infección cederá solamente con haber dormido más horas.

Estos dos hechos popularmente conocidos llevó a los investigadores del tema, hasta hace apenas unas décadas, a interesarse por las relaciones entre el sueño y el sistema inmunológico. Cabe señalarse que en este estudio participan otros actores que son de relevancia y cuya participación hay que tomar en cuenta en todo momento: la fiebre y la respuesta de estrés. En las enfermedades infecciosas regularmente se presenta fiebre y, en estados febriles de cualquier naturaleza, el sueño se altera.

De manera similar a la fiebre, la respuesta de estrés debe ser tomada en cuenta en la relaciones entre el sueño y el sistema inmunológico. Si nos apegamos a una simple definición de la respuesta de estrés, sugerida por el pionero en el estudio de este fenómeno, Hans Selye, diríamos que es la respuesta del organismo ante una demanda extraordinaria. Esto nos abre una enorme posibilidades de respuestas con diferentes características ante muy diversas demandas extraordinarias de diferente tipo. La restricción de sueño se considera un estresor, es decir, una circunstancia que genera la respuesta de estrés. Sin embargo, en la actualidad, las relaciones del sueño con la respuesta de estrés es materia de otros estudios en virtud de su amplitud y no lo tocaremos en este capítulo. Simplemente señalaremos que en ambos fenómenos, la respuesta de estrés y la restricción de sueño, están involucradas diferentes hormonas y proteínas que juegan un papel crucial en la regulación homeostática. Cuando mencionamos hormonas incluimos tanto a las proteicas como a las esteroides, muchas de ellas con influencia en el ciclo de sueño-vigilia. Cuando hablamos de proteínas participantes, nos referimos a la familia de las citosinas que también intervienen tanto en la respuesta al estrés como en la regulación del sueño.

A pesar de que la medicina del sueño hoy tiene un enorme reconocimiento, ha sido una rama de la medicina que ha tardado mucho en establecerse. No ha sido sino a partir de la década de los 70s cuando se generaron los

acuerdos que hoy se siguen a nivel global acerca de las enfermedades del sueño. Paradójicamente, desde principios del siglo XX se conoció una enfermedad que producía un estado de letargia y ocasionalmente producía la muerte. Este cuadro se conoció globalmente como la Enfermedad del Sueño. Pronto se conoció que esta enfermedad estaba ligada a un transmisor, la mosca Tse-Tse y pronto se determinó que esta era una parasitosis ocasionada por un parásito de la familia de los tripanosomas, el tripanosoma brucei. Este cuadro suscitó mucho interés en un principio pero pronto cayó en el olvido porque estaba limitado casi exclusivamente a ciertas zonas de África. Así, lo que puede ser aún en nuestros días un cuadro de enorme interés científico, carece de relevancia en la literatura especializada y ya ni siquiera aparece en la lista de las enfermedades del sueño.

Durante las décadas de los 70s y los 80s, se llevaron a cabo una gran cantidad de experimentos utilizando varias especies a las que se les registraba la actividad eléctrica cerebral y, una vez que se conocía su patrón de sueño, se les administraba algún agente infeccioso. En la gran mayoría de los casos, trátase de virus, bacterias o parásitos, se presentaba el enorme reto de separar claramente los efectos directos de la infección sobre el patrón de sueño, de los efectos que sobre el sueño habitualmente genera la elevación de la temperatura. Para ello se hizo el seguimiento por varios días observándose que, durante las primeras horas se elevaban tanto la temperatura como las cantidades de sueño de ondas lentas. Conductualmente, el animal yacía inmóvil, siendo imposible determinar si dormía plácidamente o estaba luchando contra un estado febril. En general, los resultados demostraron que durante las primeras horas sube la temperatura y la cantidad de sueño lento. Pero después de las 24 horas, la temperatura se mantiene elevada y los niveles de sueño regresan a niveles basales, lo que demuestra que la fiebre no es la causante del incremento de

sueño lento y sugiere que son dos mecanismos independientes que se presentan al inicio de la inoculación, ambos como una respuesta para combatir la agresión.

Siguiendo con esta línea de investigación, durante la emergencia del VIH en la década de los 90s, cuando se suscitó una enorme preocupación por una entidad poco conocida, letal y de mucha dispersión entre los humanos, grandes cantidades de recursos se orientaron a la investigación de este virus, desde muy diversos enfoques. El sueño no quedó al margen de este análisis y se realizaron estudios comparativos en el patrón de sueño de sujetos sanos libres de VIH contra sujetos positivos al virus. Cabe mencionarse que una de las características del sueño normal es que el mayor porcentaje de sueño de ondas lentas se presenta en la primera mitad de la noche, en las primeras 4 horas de sueño. En el estudio que analizó el patrón de sueño en sujetos infectados con VIH se encontró un significativo incremento del porcentaje de sueño de ondas lentas durante toda la noche, incluyendo la segunda mitad de la noche. Este hallazgo refrendó la idea de la asociación entre el patrón de sueño y la respuesta inmunológica.

Las infecciones parasitarias también parecen estar influenciadas por la calidad del sueño. Además de la tripanosomiasis citada conocida como la enfermedad del sueño, se han realizado diversos experimentos que demuestran una influencia directa del sueño en el proceso de infección. Uno de los más recientes experimentos utiliza ratones que son infectados con un protozoo causante de la Malaria (*Plasmodium chabaudi*). Después de la administración del protozoo se analiza en diferentes tiempos el porcentaje de eritrocitos infectados. Entonces se compararon los resultados de ratones infectados que dormían bien y ratones infectados que estaban privados de sueño por diferentes periodos. Los resultados demuestran que los eritrocitos infectados en los ratones privados eran más del doble que en los controles. Esto significa que el sueño juega un

papel defensor contra la infección parasitaria y al privarlo, esta se favorece y crece rápidamente. El mismo grupo estudio la supervivencia de los ratones infectados. En el grupo privado de sueño murió en un alto porcentaje mientras que los ratones infectados que durmieron bien, ninguno murió. Esto prueba sin lugar a dudas que la falta de sueño favorece la infección y sus efectos.

Retomando las relaciones del sueño con el sistema inmunológico, una de los primeros estudios que se realizaron en seres humanos y que estudió la respuesta inmune celular, fue el llevado a cabo Estados Unidos. Este fue un estudio en el que en realidad se quería observar la respuesta de los individuos ante una prolongada privación de sueño. El problema es que para mantener despiertos a los individuos por más de 48 horas, se les sometió a condiciones similares a las que se presentan en los combates, con ruidos fuertes de explosiones, luces intermitentes y una demanda constante de mantenerse alertas con una carga grande de actividad física. Estas condiciones que, naturalmente, se dan en una situación de mucho estrés, arrojaron los primeros datos acerca de que estas condiciones de privación de sueño modificaban la respuesta inmunológica celular. Aún quedaba por dilucidar si la respuesta inmunológica humoral también estaba participando, pero para ello, hay que revisar el desarrollo de otra línea de investigación que, buscando LA substancia del sueño, arribó a evidencias de la participación de las citosinas en la regulación del sueño.

LA HISTORIA DE LA BÚSQUEDA DE LA SUBSTANCIA DEL SUEÑO

Desde los remotos tiempos de Hipócrates, el padre de la medicina (aprox. 400 años AC) se estableció que el sueño o la vigilia cuando se presentaban en cantidades exageradas representaban de por sí un proceso patológico, una enfermedad. Tuvieron que pasar muchos años hasta que Aristóteles volvió al tema y señaló la relación del sueño con la enfermedad y la fiebre, empezando a sugerir una substancia

que pudiera estar generando ambos fenómenos. A partir de entonces se empieza a reflexionar en la posibilidad de que el sueño se presentara diariamente a partir de una substancia que se estaría acumulando en el organismo durante la vigilia, provocando una fatiga creciente y que, hacia la noche, alcanzara los niveles suficientes para producir el sueño. Con el nacimiento del siglo XX se generaron cosas espectaculares. Por ejemplo, el nacimiento de la endocrinología se ubica en el año de 1900 y con ello, la idea de que substancias que circulan en el organismo producen efectos dramáticos.

Con estos antecedentes y en este contexto, dos grupos de investigación independientes hicieron un experimento muy similar y llegaron a resultados también muy parecidos. Buscando la "substancia del sueño", el grupo de Ishimori en Japón y Pieron y Legendre en Francia dieron los primeros reportes de la regulación humoral del sueño. En este caso el experimento consistía en mantener despiertos durante largos periodos a un grupo de perros a los que posteriormente se les extraía líquido cefalorraquídeo (LCR). Este líquido era inyectado en perros controles que habían dormido como habitualmente y rápidamente pasaban de estar despiertos a quedar dormidos. En ningún caso se realizó el registro poligráfico, no disponible en esa época, ni tampoco el control de temperatura. A pesar de las fallas, en estos estudios se ubica el nacimiento de la búsqueda del control humoral del sueño.

En los años que siguieron a estos estudios, se empezaron a desarrollar técnicas que permitieron estudiar la actividad eléctrica cerebral y se empezó a detallar el efecto de la estimulación eléctrica de diferentes núcleos sobre diversas conductas, incluidas el sueño y la vigilia. El efecto colateral negativo de estos avances fue que el estudio de la regulación humoral del sueño pasó a segundo plano y el gran esfuerzo se orientó al análisis de las teorías neurales, en pleno auge.

Una vez que se tuvo conocimiento de los efectos de la estimulación eléctrica y de varios núcleos participantes de la regulación del sueño, volvió a aparecer la inquietud por el estudio de la regulación humoral del sueño. De los más destacados en esta línea está el estudio de Marcel Monnier quien en un sofisticado experimento con los avances de la época, realizó estudios de perfusión cruzada en conejos. En resumen, el experimento consistía en implantar electrodos en su cerebro, en áreas cuya estimulación produce sueño. Posteriormente se unía la circulación sanguínea con otro sujeto, de manera que recibiera la sangre del sujeto al que se le producía sueño mediante estimulación eléctrica. El segundo animal, el conejo receptor, estaba también implantado con electrodos de manera que pudiera estudiarse su patrón de sueño. Según las conclusiones de los autores, producir sueño en el animal donador liberaba a la sangre una substancia que después viajaba hacia el animal receptor y alcanzaba las estructuras cerebrales en las que produciría sueño. De acuerdo con los autores sus resultados confirmaban sus hipótesis. Si había una substancia que producía sueño.

En 1967, Pappenheimer y su grupo realizaron otro experimento trascendente en el estudio de la regulación humoral del sueño. En este caso utilizaron cabras a las que no permitían dormir por periodos largos y después de acumular su líquido cefalorraquídeo, lo inyectaban a ratas a las que se les incrementaba el sueño. Para entonces ya se contaban con herramientas mas poderosas para el análisis bioquímico de este que se llamó Factor S. Para la década de los 70s y principios de los 80s, tuvo lugar el gran salto. Se extrajo y se purificó el Factor S y se determinó que era un péptido muramyl cuya función, entre otras, es la de estimular la producción de interleucina 1, péptido que para entonces ya estaba identificado como un elemento de la respuesta inmunológica.

Para el año de 1983, tuvo lugar un evento histórico en la historia de la medicina del sueño.

Krueger y colaboradores dieron a conocer el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Biología Experimental, los primeros datos que demostraban que la administración de interleucina 1, incrementaba significativamente el porcentaje de sueño lento en el animal receptor. La búsqueda había terminado con el hallazgo de que, una substancia que forma parte de la respuesta inmunológica, era la responsable del incremento del sueño lento.

LAS CITOCINAS

A partir de estos hallazgos, la investigación acerca de las diversas citocinas y el papel fisiológico que cumplen en el organismo. La investigación de los factores que mediaban la respuesta inmune. Por los años 60s y 70s, se identificaron unas proteínas que eran liberadas por los linfocitos ante un reto inmunológico, identificándolas como linfocinas. Muy pronto, se identificaron otras producidas por los monocitos y se les llamó, monocinas. A mediados de los 70s y cuando ya habían sido identificadas un buen número de estas proteínas liberadas por las células del sistema inmunológico, se propuso que toda la familia se conociera como citosinas.

Las funciones en las que estas proteínas están involucradas siguen siendo identificadas. Actúan como moduladores de la respuesta inmunológica; participan en la regulación de la respuesta inflamatoria; actúan como señales intercelulares y de interconexión; participan en la reparación de heridas; participan en la regulación del crecimiento. Esto por mencionar solamente algunas de las muchas funciones que han demostrado ejercer en el organismo. Las citosinas que estimulan o afectan la función de los linfocitos y de otras células se les ha denominado interleucinas, también con un amplio espectro de acciones, entre otras la regulación y el crecimiento de las células hematopoyéticas.

Como se mencionó anteriormente, la demostración de que la interleucina 1(IL1)

afectaba al sueño, abrió una muy productiva línea de investigación. Conforme se iban identificando más interleucinas, se iban también probando en cuanto a su efecto sobre el sueño. Hoy sabemos que, al igual que existen interleucinas pro- y anti-inflamatorias, también existen interleucinas pro- y antisomnógenas, es decir algunas favorecen el sueño y otras, lo inhiben.

En el cerebro, las células microgliales y los astrocitos producen una gran variedad de interleucinas. Sus funciones en el sistema nervioso central son muy variadas y aún se siguen descubriendo. Su participación en la regulación del sueño ha quedado bien definida en algunas de sus partes, junto con la interacción con algunos sistemas de neurotransmisión.

La administración de interleucinas regularmente induce un incremento del sueño de ondas lentas por lo que la investigación se enfocó en los núcleos conocidos que regulan el sueño lento. Por ejemplo, el núcleo del rafe dorsal se agrupan la mayoría de las neuronas que producen serotonina. Desde hace años se sabe que esta área participa en la regulación del sueño. Recientemente se ha revelado que la estimulación gabaérgica que llega a estas neuronas, genera una tasa de disparo alto. Sin embargo, en presencia de interleucina 1 aparece una modulación significativa de las relaciones entre GABA y las neuronas serotoninérgicas y la tasa de disparo disminuye significativamente, lo que facilitaría la aparición del sueño lento.

Las neuronas serotoninérgicas del rafe proyectan a varias zonas. Una zona importante para la regulación del sueño es área preóptica y el cerebro basal anterior. En esta zona existen una gran cantidad de neuronas colinérgicas que proyectan a la corteza y al parecer mantienen la vigilia. Normalmente, la estimulación serotoninérgica de estas neuronas, provocan que disparen más lentamente para inducir sueño. Se ha demostrado que la presencia de interleucina en esta región provoca un incremento

significativo de la liberación sináptica de serotonina, lo que provoca que las neuronas colinérgicas disparen más lentamente y se instale el sueño lento.

Estos serían solamente dos ejemplos de cómo las interleucinas modulan la neurotransmisión y regulan así una gran cantidad de fenómenos cerebrales, incluido el sueño y la vigilia. Así, ahora es posible entender cuál es el mecanismo a través del cual una enfermedad infecciosa puede inducir sueño lento.

EL SUEÑO Y LA ESTIMULACIÓN INMUNOLÓGICA DE LAS VACUNAS

En esta relación recíproca que tienen el ciclo de sueño y vigilia con la respuesta inmunológica, se debe mencionar resultados que tenderían a generar políticas públicas que relacionen estos fenómenos. Las campañas de vacunación masiva, son prácticas habituales a nivel mundial. Se pretende a través de este proceso, fortalecer la respuesta inmunológica ante diversos enemigos. Los sistemas de salud dependen de manera importante de que este mecanismo funcione bien, por lo que deben considerarse datos que hablan de la relación entre vacunación y respuesta inmunológica.

A principios del siglo XXI aparecieron resultados que, si bien no se han profundizado, dejan datos preocupantes por decir lo menos. En 2002 se publicaron datos que señalaban que la vacuna de la influenza no generaba la protección adecuada cuando se aplicaba a personas que se habían privado de sueño la noche anterior a la vacunación. Al año siguiente, 2003, se publicaron los datos que indican que sujetos que recibían la vacuna contra la hepatitis, presentaban significativas diferencias en los niveles de anticuerpos a los 28 días de haber sido vacunados cuando se comparaban con sujetos normales que habían dormido bien.

Estos resultados han de confirmarse y profundizarse pero parecen congruentes con toda la información de que se dispone y que

señala claramente una relación recíproca y mutuamente benéfica entre el sueño y el sistema inmune. Así, dormir bien, en la calidad y cantidad adecuadas, nos ayudará a que nuestro sistema inmunológico se encuentre en las mejores condiciones para responder al los constantes retos con los que la vida actual nos enfrenta cotidianamente. De la misma manera, no dormir adecuadamente, impondrá un reto adicional a nuestra respuesta inmunológica y las posibilidades de sucumbir ante agentes infecciosos se incrementará, ocasionalmente a niveles de riesgo para la vida.

La conclusión es sencilla pero al parecer difícil de llevar a cabo. Procurar un sueño de calidad será en todo momento de nuestras vidas, un factor que fortalecerá al organismo y todas sus funciones y nos brindará una vida de mejor calidad, mas saludable y mas digna de ser vivida.

Lecturas Recomendadas

1. Calvo, J. R., Gonzalez Yanes, C., & Maldonado, M. D. (2013). The role of melatonin in the cells of the innate immunity: A review. *Journal of Pineal Research*, 55(2), 103- 120.
2. Dinges D., et al. Adv. Neuroimmunol.5:97-100.1995. Toth et al. Proc. soc. exp. biol. med. 1993. 203. 179-192.
3. Gombert M., Carrasco-Luna J., Pin-Arboledas G. and cols. The connection of circadian rhythm to inflammatory bowel disease. *Translational Research*. Volume 206, April 2019, Pages 107-118.
4. Imeri, L. & Opp, M. R. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*10, 199-210 (2009). This seminal review details the pathways of immune signalling to the brain and how cytokines interact with neurochemical systems to regulate the immune system to promote survival from infection.
5. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.*2019.
6. S. Puttonen, K. Viitasalo, M. Härmä Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiol Int*, 28 (2011), pp. 528-535.