

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## El Ciclo Sueño-Vigilia: La Perspectiva Neuroendócrina\*

Dr. Carlos Valverde-R\*\*

### Introducción

Durante los últimos diez años, las investigaciones sobre los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia del hombre y otros mamíferos, se han enriquecido con el estudio de las hormonas y los neuropéptidos. Esta nueva perspectiva neuroendócrina que tiene sus orígenes en el bien conocido hecho de que las funciones de los subsistemas nervioso y endócrino se encuentran estrechamente relacionadas, ha requerido de una larga gestación en el terreno de la experimentación científica, y actualmente transcurre por un periodo ontogénico de gran actividad. En esta forma y como se ha señalado recientemente (5), los estudios actuales sobre el ciclo sueño-vigilia no sólo continúan intentando responder a la pregunta ¿para qué dormimos? sino también intentan responder a las preguntas ¿cómo y por qué dormimos?

Por todo lo anterior, y obviamente influido por la natural deformación profesional de un neuroendocrinólogo que es a la vez un aficionado al estudio del sueño, consideré que sería oportuno revisar brevemente lo que hasta el momento parece significar y aportar la neuroendocrinología en el estudio y comprensión de los mecanismos del ciclo sueño-vigilia. Debo aclarar que intencionalmente se trata de una exposición descriptiva y operacional en la cual, más que revisar exhaustivamente desarrollos específicos, he intentado plantear un contexto o perspectiva en la que dichos avances se organizan e interrelacionan. El lector interesado en profundizar con detalle algunos de estos aspectos, puede consultar la bibliografía anotada al final del artículo.

### El marco de referencia

*Neuroendocrinología y neurosecreción.* La neuroendocrinología es una disciplina relativamente joven en el campo de las ciencias biológicas, que tiene como objeto de estudio los procesos y mecanismos de comunicación y coordinación intercelular en los seres vivos. Es decir, la neuroendocrinología estudia la(s) forma(s) mediante la cual los organismos coordinan y regulan sus respuestas adaptativas para mantener así la homeostasis, o equilibrio dinámico con su medio ambiente. El núcleo básico de estos procesos lo constituye la propiedad celular denominada neurosecreción, la cual es, además, una de las bases fundamentales de la neurobiología contemporánea. En efecto, la información experimental disponible actualmente indica que la neurosecreción es una propiedad morfofuncional claramente definible de un tipo particular de células que derivan de un precursor embriogénico común y que concomitantemente comparten un programa funcional. En realidad, numerosos estudios filo y ontogénicos apoyan el concepto de que las células con programación neuroendócrina representan el antecedente primordial de los procesos de intercomunicación celular en los animales vivos. En esta forma, actualmente se considera que las células neurosecretoras son el eslabón final común que une la actividad de los dos principales subsistemas de integración homeostática: el nervioso y el en-

dócrino, cuya unidad constituye el llamado sistema neuroendócrino difuso (SNED) que para algunos representa una tercera división del sistema nervioso. Recuérdese que tradicionalmente y desde un punto de vista funcional, el sistema nervioso se ha dividido en dos subsistemas: el subsistema nervioso voluntario o de la vida de relación y el subsistema nervioso autónomo o de la vida orgánica. (Para una revisión más amplia véase Pérez-E. y Valverde-R., 6).

*Mensajeros e intercomunicación celular.* Así, bajo esta amplia perspectiva neuroendócrina, puede afirmarse que el SNED constituye el "paradigma" de la informática a nivel biológico, pues abarca un conjunto interdependiente de elementos que mediante la síntesis-secreción de una familia heterogénea y ubicua de mensajeros químicos extracelulares, se ha especializado en la comunicación intercelular. En el cuadro 1 se han listado, de acuerdo a su masa molecular relativa, algunos de los mensajeros elaborados por células del SNED. Conviene destacar que desde el punto de vista bioquímico, en esta "familia" de mensajeros lo mismo se incluyen aminoácidos simples y aminas (vgr., glicina y noradrenalina, respectivamente), que oligo y polipéptidos (vgr., tiorliberina y prolactina, respectivamente). También, desde un punto de vista topográfico y por lo que a su síntesis respecta, el listado incluye mensajeros confinados al sistema nervioso central (vgr., vasopresina); o bien mensajeros con una localización más amplia (vgr., aminas, somatostatina, etc.). Esta heterogeneidad bioquímica y la ubicuidad de sus mensajeros confieren al SNED una versatilidad y plasticidad funcional prácticamente ilimitadas. Así, por ejemplo, como puede apreciarse en la figura 1, algunas aminas como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina, lo mismo ejecutan funciones de neurotransmisor (esquemas  $a_2$  y  $b_2$ - $b_4$ ), que de hormona (esquema  $a_4$ ), e inclusive de hormona hipotálamo-hipofisiotrópica (esquema  $b_1$ ). Por esta razón, para algunos investigadores los límites convencionales entre neurotransmisor, hormona, neurohormona, neuromodulador, etc., son inoperantes y carecen de validez ya que: 1) dependiendo del arreglo anatómico, en particular los elementos y mensajeros del sistema pueden ejecutar uno o más procesos-funciones diferentes; 2) sobre estas bases y por sus características operacionales, los elementos y mensajeros del SNED pueden clasificarse en subsistemas de primero, segundo y tercer orden (esquemas  $b_2$ ,  $b_3$  y  $b_4$  respectivamente), y 3) la especificidad y curso temporal de la respuesta a un mensaje dado, parece depender de, cuando menos, los siguientes factores: a) el arreglo morfofuncional y el medio por el que viaja el mensajero; b) la distancia que el mensajero debe recorrer para alcanzar su efector; c) el número de elementos que interviene en cada subsistema; d) el mecanismo íntimo de acción de cada mensajero participante.

*Forma(s) y función (algunos ejemplos).* En el esquema  $b_2$  de la figura 1 se ilustra uno de los subsistemas neuroendócrinos de primer orden mejor analizados: el subsistema supraóptico (SO) —paraventricular (PV)— neurohipofisiario. Este, como su nombre lo indica, comprende un grupo de células neuroendócrinas localizadas en la

\*Las investigaciones en que se basa este trabajo se han llevado a cabo mediante las subvenciones 03/7/78, 03/6/79, 03/6/80 y 03/10/81 del Instituto Mexicano de Psiquiatría que forman parte de un proyecto multidisciplinario e interinstitucional.  
\*\*Investigador de tiempo exclusivo del Departamento de Neuropsicoendocrinología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

porción basal anterior del cerebro medio (núcleos SON y PVN) a nivel del área denominada "hipotálamo", así como la porción o lóbulo posterior de la glándula hipófisis, denominada neurohipófisis. Ambas estructuras forman, tanto anatómica como funcionalmente, la unidad hipotálamo-hipofisiaria. Con base en numerosas pruebas experimentales, actualmente se reconoce que las "neuronas glandulares" del SON y PVN sintetizan y secretan, entre otros mensajeros, al neuropéptido conocido como vasopresina u hormona antidiurética (VP o ADH, respectivamente). Además, se conoce que ocurre una variante de esta neurosecreción a nivel de la neurohipófisis, donde existe un arreglo "neurohemal", es decir, donde el neuropéptido pasa directamente al torrente sanguíneo sistémico que lo transporta hacia su destino final en el órgano "blanco" o efector. En este caso, y también implícito en su nombre, el mensajero actúa a nivel del riñón, en donde a través de un "receptor" de membrana específico, induce la reabsorción de agua. De esta manera, y por lo que a su efector renal se refiere, la operación del subsistema contribuye a mantener en un intervalo fisiológico el volumen circulante y su concentración de solutos (principalmente NaCl). Ambas variables representan tanto la señal primaria de entrada como la variable controlada final del propio subsistema. (Para revisión más amplia véase Valverde-R. y Herrera, 11).

En esta forma esquemática y sobresimplificada puede apreciarse que en los subsistemas neuroendócrinos de primer orden, el producto de neurosecreción trasfiere directamente la orden a su efector sin que intervenga algún otro (órgano y/o mensaje) intermediario. Este arreglo permite que el subsistema opere en un marco temporal de milisegundos a minutos. Aunque en el caso ilustrado, el mensajero vasopresina utiliza el torrente sanguíneo sistémico para alcanzar a su efector renal (localizado a gran distancia), existen otros subsistemas de primer orden, e incluso variantes encefálicas del mismo SON-PVN, en donde la neurosecreción "viaja" por otros medios y/o rutas, distancias menores para llegar a su destino final. Estas variantes encefálicas del SNED, particularmente las de tipo "peptidérgico", constituyen en el momento una de las fronteras en el conocimiento y comprensión de las funciones cerebrales incluyendo, por supuesto, al ciclo sueño-vigilia.

Por otra parte, y en contraste con este arreglo operacional relativamente simple, los subsistemas neuroendócrinos de segundo y tercer orden incluyen en sus variantes mejor estudiadas uno o más intermediarios entre la neurosecreción, o mensaje inicial y el efector, o variable controlada final. En realidad, estos subsistemas operan como una "cascada" ordenada de mensajes, lo cual les confiere, entre otras características, y precisamente por esa razón, la capacidad de multiplicar y/o amplificar tanto en términos molares como biológicos, la "cantidad" y/o la "eficacia" de la información trasferida. Además, este arreglo operacional implica mecanismos de autorregulación y retroinformación específicos para cada nivel, que permiten optimizar finamente la función global del subsistema.

Entre los ejemplos más notables de esta secuencia ordenada de señales y mensajes se encuentra el subsistema de tercer orden que integra la unidad hipotálamo-adenohipofisiaria y la glándula tiroideas. Aquí conviene aclarar que el término "adenohipófisis" designa a la porción propiamente glandular (lóbulo anterior) de la hipófisis. En cuanto a la glándula tiroideas, antes de continuar, es necesario enfatizar los siguientes hechos: a) se trata de un órgano generalmente impar localizado en la mayoría de los vertebrados en la línea media anterior a la altura de la región cervical; b) su población celular es heterogénea, tanto desde el punto de vista embriogénico como funcional; c) para el caso que se desea ilustrar, se reconoce que las células llamadas foliculares no pertene-

cen embriogénicamente al SNED; d) estas células sintetizan y secretan un grupo de aminoácidos modificados, llamados genéricamente hormonas tiroideas, y e) las principales hormonas tiroideas son la tri y la tetrayodotironina ( $T^3$  y  $T^4$ , respectivamente), que son hasta el momento las únicas sustancias naturales biológicamente activas que contienen yodo en su molécula. Como se ilustra en la figura 1 (esquema  $b_4$ ), el neuropéptido hipotalámico, llamado tiroliberina (TRH) alcanza, a través de un arreglo neurohemal local (circuito porta hipotálamo-hipofisiario), a su efector subyacente inmediato: la adenohipófisis. Ahí, las células llamadas "tirotropos" responden a la señal del TRH sintetizando-secretando un polipéptido conocido con el nombre de tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH es un mensajero que viaja por el torrente sanguíneo sistémico y que, como su nombre lo indica, actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroides estimulando la captura de yodo y la síntesis-secreción de  $T^3$  y  $T^4$ . Estos mensajeros finales del subsistema también viajan por la circulación general y actúan prácticamente en todos los órganos y células del organismo, regulando su metabolismo y balance energético. Es importante enfatizar que la  $T^3$  y la  $T^4$ , al igual que los mensajeros finales de otros subsistemas de tercer orden, vgr., los esteroides, son, hasta el momento, las únicas hormonas cuyo principal mecanismo de acción involucra "receptores" específicos a nivel del núcleo celular. Es decir, estas moléculas son, por el momento, los únicos mensajeros conocidos que transfieren información regulando a su vez la información codificada en el genoma celular. Una discusión más amplia se puede encontrar en: Valverde-R. y cols. (9). Obsérvese, además, que con este arreglo la operación del subsistema ocurre en un marco temporal "dilatado" que incluye desde los milisegundos hasta horas e, inclusive, días.

Hasta aquí, por lo que respecta a un resumen descriptivo y general de algunas formas de comunicación y de lenguaje que los organismos vivos utilizan para coordinar y/o regular su homeostasis. Conviene enfatizar, sin embargo, que las operaciones y procesos referidos sólo pueden aplicarse con razonable certeza a la ejecución del subsistema durante el periodo de actividad/vigilia del organismo (independientemente de si éste corresponde al periodo diurno o nocturno del ciclo luz/oscuridad). Es decir, aunque el sueño corresponde indudablemente a una(s) función(es) homeostática(s), la información disponible indica que las operaciones y procesos ejecutados por el SNED durante el periodo de reposo/sueño son diferentes cualitativa y/o cuantitativamente a las que realiza durante la vigilia (Solís y cols., 7).

## El binomio sueño-hormonas diseado

*Sueño.* A pesar del interés que siempre ha "despertado" el sueño en la imaginación del hombre, su análisis y estudio sistematizado tiene apenas poco menos de medio siglo. Es sólo hasta la década de los años 50 cuando se reconoce que el sueño es, como la vigilia, una función cerebral activa, compleja y heterogénea, en la que sus diferentes componentes electrofisiológicos muestran una interrelación dinámica estrecha y cronológicamente ordenada. Este conocimiento ha permitido desarrollar una "anatomía o arquitectura" electrofisiológica del sueño, que distingue básicamente dos tipos diferentes del proceso: a) el sueño de ondas lentas — (SWS), en el que de acuerdo al voltaje y frecuencia de las ondas electroencefalográficas (EEG) se reconocen cuatro estadios progresivos, y b) el sueño paradójico, o sueño de movimientos oculares rápidos (Sueño-REM), en el que se reconoce un estadio de relajación y atonía muscular con desincronización del EEG (fase de eventos tónicos) y otro estadio de eventos fásicos y de naturaleza cíclica durante el cual ocurren los movimientos oculares rápi-

dos. Además, y de manera concomitante, el estudio científico del sueño ha llevado a "disecar", tanto desde el punto de vista anatómico como bioquímico y neurofarmacológico, un "subsistema cerebral del sueño" en el que algunas regiones del cerebro medio, así como algunas aminas, juegan un papel de gran importancia. Actualmente se reconoce que algunas neuronas del tallo cerebral que sintetizan-secretan mensajeros del tipo de las aminas adrenérgicas (dopamina y noradrenalina), o bien indolaminérgicas (serotonina) y colinérgicas (acetilcolina), inician y/o mantienen la aparición de un estadio o fase particular del proceso. Conviene aclarar, sin embargo, que estos hechos experimentales sólidamente establecidos aún están lejos de explicar cuáles son los mecanismos intrínsecos del, o mejor dicho, de los procesos que ocurren durante el sueño, y mucho menos de ofrecer respuestas razonablemente válidas a las preguntas ¿cómo, por qué y para qué dormimos? (Para revisiones recientes sobre este aspecto consúltese Brailowsky, 3; Drucker-Colín, Valverde-R., 4; Fernández-Guardiola, 5; Valverde-R., 8).

*Sueño-hormonas.* En términos generales, toda la información que existe sobre este aspecto en particular se caracteriza por hacer una descripción estrictamente fenomenológica de las diversas asociaciones temporales que exhiben las concentraciones circulantes de varias señales neuroendócrinas con las diferentes fases o estadios del ritmo del sueño. Sin embargo, es importante enfatizar que estas relaciones de fase no deben interpretarse como evidencia en favor de una relación simple de causa-efecto entre un mensajero neuroendócrino y el sueño, o viceversa. Por el contrario, aquellos estudios (escasos por cierto) encaminados a resolver esta pregunta en particular, sugieren que la mayoría, si no es que todas las señales neuroendócrinas analizadas hasta la fecha, corresponden a osciladores circadianos y/o ultradianos independientes que están acoplados o sincronizados al ciclo sueño-vigilia con intensidades o fuerza variables. Recuérdese que los términos *circa* y *ultradiano* se refieren a aquellos eventos cíclicos cuyos periodos son cercanos (*circa*) o menores (*ultra*) a un día. (Para revisión, véase Aréchiga, 1).

Hasta el momento, los mensajeros neuroendócrinos mejor analizados a este respecto corresponden a los subsistemas de segundo y tercer orden de la unidad hipotálamo-adenohipofisaria. La información disponible indica lo siguiente. (Para una revisión más amplia consultar referencias 4 y 7):

a) Ambas variables (sueño-hormonas) parecen exhibir un patrón ontogénico sincrónico. Esto es particularmente claro en el caso del subsistema de segundo orden integrado por el hipotálamo, la adenohipofisis y la secreción de hormona de crecimiento (GH). En efecto, se reconoce que tanto la organización o arquitectura del sueño como la secreción asociada de GH, representa, a partir del nacimiento y hasta la edad adulta, un proceso causal, tal vez bidireccional (sueño ↔ GH), cronológicamente ordenado a lo largo de las diferentes etapas de la vida del individuo (neonatal, infancia, adolescencia, juventud, edad adulta y vejez). Además, durante la vejez se observa un fenómeno equivalente a una "regresión", ya que nuevamente, y a semejanza del periodo neonatal, ambas variables exhiben nuevamente una desorganización importante. Los mecanismos de este proceso se desconocen totalmente.

b) En el caso de los mensajeros de los subsistemas de segundo orden, como son la GH y la prolactina (PRL), se reconoce que su secreción está estrechamente acoplada al sueño. Por ejemplo, para el caso específico de la GH, la secreción máxima de este mensajero ocurre durante los primeros 90 a 120 minutos de iniciado el sueño, en íntima asociación con la fase de SWS. Esta asociación, que persiste aun si se invierte el horario diurno/nocturno de actividad/reposo, ha llevado a considerar que los

mensajeros de estos subsistemas neuroendócrinos representan oscilaciones de tipo nictameral que están gobernadas pasivamente por el ritmo del sueño.

c) En contraste con lo anterior, se reconoce que los mensajeros de los subsistemas neuroendócrinos de tercer orden sólo están parcialmente sincronizados al ritmo del sueño. Así, por ejemplo, en el caso del proceso ontogénico característico y determinante de la instalación de la capacidad-función reproductiva, se sabe que la operación del subsistema hipotálamo-hipofisis-gónadas es sincrónica con algunos estadios del sueño solamente durante el periodo peripuberal. Esta sincronía parcial también es evidente en el hecho de que una y otra variable (sueño-mensajeros de tercer orden) pueden disociarse. En efecto, la inversión o desfase del horario del ritmo sueño-vigilia no provoca un fenómeno semejante e inmediato en los mensajeros del subsistema neuroendócrino. Así, por ejemplo, se conoce que en el caso del subsistema integrado por el hipotálamo, la adenohipofisis y las glándulas suprarrenales, la resincronización de ambas variables requiere entre 7 y 10 días para establecerse.

d) En términos generales, se ha demostrado que los estímulos y/o agentes farmacológicos que activan, o por el contrario, que inhiben, la operación de un subsistema neuroendócrino dado durante el periodo de actividad/vigilia, no tienen ningún efecto cuando se aplican durante el periodo reposo/sueño (Solís y cols., 7).

*Hormonas-sueño.* Es evidente que la información anterior, aunque valiosa, nos dice poco acerca del papel putativo que algunos de los mensajeros del SNED pueden tener en los mecanismos que inician y/o regulan la secuencia de eventos del ciclo de sueño. Es decir, prácticamente toda la información disponible analiza el problema en la dirección sueño-hormonas, y es sorprendente encontrar que prácticamente no hay estudios que aborden el problema en la dirección opuesta: hormonas-sueño. Este estado de cosas es aún más incongruente si se toma en cuenta que el conocimiento actual muestra que los mensajeros del SNED, particularmente los de los subsistemas de tercer orden, además de sus efectos metabólicos generales, intervienen o ejecutan una o más de las siguientes funciones (para revisión véase referencia 4: Drucker-Colín y Valverde-R.).

a) Ejercen retroalimentación positiva o negativa sobre el "despacho" de los mensajeros de la unidad hipotálamo-adenohipofisaria. Esto quiere decir que facilitan o inhiben la síntesis-secreción de prácticamente todos los mensajeros de la unidad.

b) Tienen efectos inductivos y organizativos sobre distintas poblaciones neuronales, al menos durante el periodo perinatal. Así, se conoce que su presencia en el tiempo y a una concentración adecuada, determina la correcta ubicación y morfogénesis de diferentes grupos neuronales encefálicos.

c) En el organismo adulto tienen efectos sobre un grupo de procesos funcionales, aun mal caracterizados, que se engloban en el término "plasticidad neural". Entre éstos, destaca su efecto sobre la llamada consolidación-extinción de conductas adaptativas aprendidas, así como sobre la ejecución de algunos patrones conductuales instintivos específicos.

Hasta el momento, se han utilizado tres modelos experimentales para explorar qué mensajeros (sobre todo los de naturaleza peptídica) pueden participar en la ejecución del programa cíclico del sueño. Estos modelos, o enfoques, pueden resumirse de la siguiente manera: a) la búsqueda, aislamiento, purificación y síntesis de mensajeros encefálicos específicos a un estadio o fase del sueño; b) la administración, generalmente en forma aguda de éstos y otros mensajeros ya conocidos, y el análisis de sus efectos sobre la arquitectura del proceso, y c) el estudio longitudinal de modelos patológicos clínicos por deficiencia o, por el contrario, con exceso de algún

mensajero, antes y después de corregir el estado patológico. La información derivada de estos tres enfoques aunque escasa y fragmentada (para revisiones consulte referencias 4 y 10), sugiere las siguientes conclusiones preliminares:

a) Es probable que el cerebro sintetice un grupo de neuropéptidos específicos que intervienen en la inducción del sueño y/o algún estadio del mismo. En efecto, existen suficientes pruebas experimentales que indican la existencia de, cuando menos, tres o más sustancias de naturaleza proteínica capaces de provocar cambios conductuales, motores y, en algunos casos, electroencefalográficos, compatibles con una acción facilitadora o inductora del sueño (factor S), de SWS (nonapéptido inductor de sueño delta: DSIP) y del sueño REM —polipéptido(s) REM—.

b) Entre los neuropéptidos ya conocidos que desempeñan la función de mensajeros de primer orden se han estudiado, fundamentalmente, la arginina-vasotocina (AVT), la hormona inhibidora de la secreción de GH o somatostatina (SRIH) y la TRH. En el caso de la AVT, que se considera la molécula "ancestral" común de la familia vasopresina-oxitocina de los vertebrados, su administración parece facilitar el SWS. En contraste, la TRH y la SRIH parecen ejercer efectos opuestos.

c) Entre los mensajeros neuroendócrinos de segundo orden, la GH parece ejercer durante las primeras horas del sueño, un efecto de retroalimentación negativa sobre su propia secreción y sobre las estructuras y/o mecanismos que inician el SWS. Además, se ha sugerido su participación indirecta en la inducción del sueño REM, facilitando la síntesis del polipéptido(s) REM.

d) Algunos polipéptidos de los subsistemas neuroendócrinos de tercer orden, vgr., la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), o los péptidos de la familia de la proopiomelanocorticotropina (para revisión reciente véase Bayón, 2), parecen participar en los mecanismos que regulan el sueño REM.

e) Los mensajeros finales de los subsistemas neuroendócrinos de tercer orden tienen un claro efecto en la arquitectura del ciclo del sueño. Así, en el caso de las hormonas tiroideas, que son por el momento las señales más ampliamente estudiadas, se ha demostrado que su presencia es un requisito indispensable y determinante

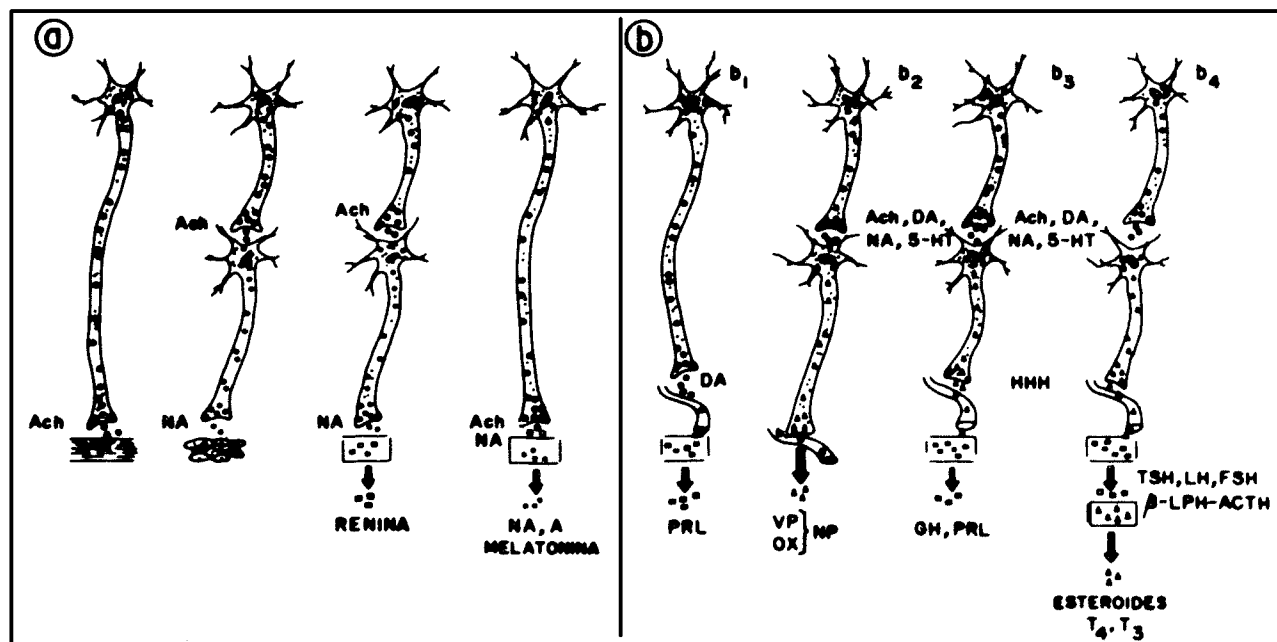
para la generación del SWS, así como para regular y/o mantener la organización y curso temporal del ciclo del sueño. Además de este efecto "permissivo", la T<sup>3</sup> y la T<sup>4</sup> parecen desempeñar un papel crítico en la instalación y operación de una parte del programa ontogénico neuroendócrino que determina la asociación transitoria sueño-hormonas durante la pubertad (ver figura 2).

### Algunos comentarios finales

En su contexto más amplio, es indudable que la perspectiva neuroendócrina ha expandido los límites tradicionales de nuestro conocimiento y/o conceptualización sobre los procesos homeostáticos de comunicación e integración intercelular. En esta forma, y desde un punto de vista operacional, resulta razonablemente válido considerar que el ritmo vigilia (actividad) / sueño (reposo) que exhiben todos los seres vivos, se genera primariamente por la operación sincrónica y ordenada de una red o interconexión recíproca de estructuras y/o jerarquías funcionales que forman parte del sistema neuroendócrino difuso. Así, expandiendo la analogía informática utilizada en este trabajo, resulta igualmente válido proponer el modelo de jerarquías y equivalencias morfofuncionales que se listan en el cuadro 2, es decir, proponer que la información codificada en los mensajes (símbolo/materiá) que despacha y recibe la red del SNED, posee una semántica (significado) y sintaxis (relaciones) propias. Sin embargo, conviene enfatizar que, hasta el momento, solamente conocemos parte del léxico (vocabulario) que conforma el lenguaje del sistema. Sus reglas gramaticales empiezan a explorarse y desconocemos su función "textual". En consecuencia, las homologías propuestas sólo representan un modelo preliminar de trabajo. (Para una discusión más amplia véase: Valverde-R. y cols. 9).

Por todo lo anterior, es obvio que aún no puede ofrecerse una explicación de los mecanismos intrínsecos que inician y regulan el ciclo vigilia/sueño. Este binomio funcional continúa representando para el hombre un dualismo irreductible cuyas descripciones son lógicamente incompatibles, pero intrínsecamente complementarias.

FIGURA 1



Esquematización de algunas formas de comunicación intercelular de naturaleza neuroendócrina. El recuadro A ilustra cuatro variantes en las que los mensajeros pueden (según el arreglo particular) hacer las veces de neurotransmisor o bien de hormona. Así, por ejemplo, los esquemas A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> corresponden a las llamadas sinapsis "secretomotoras" de la placa neuromuscular y del

miocardio, en donde la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA) ejecutan funciones de neurotransmisor. El esquema A<sub>4</sub> ilustra, simultáneamente, dos situaciones diferentes: la innervación colinérgica de la médula suprarrenal y la noradrenérgica de la glándula pineal. En el primer caso, la NA y la A secretadas por las células cromafines viajan por la sangre y ejecutan funciones de hormona, en el segundo, la melatonina quizá pase al líquido cerebroespinal y/o al torrente sanguíneo para ejecutar funciones hormonales (?) aún mal caracterizadas. Las variantes del recuadro B corresponden a la unidad hipotálamo-hipofisiaria, y en todas ellas existe un arreglo neurohemal. El esquema B<sub>1</sub> ilustra un arreglo "secretosecretor", en el que la dopamina (DA) hace las veces de hormona local y, viajando por la circulación del circuito hipotálamo-hipofisiario, regula en esta última la síntesis y secreción de otra hormona: la prolactina (PRL). Los esquemas B<sub>2</sub> y B<sub>4</sub> ilustran los llamados subsistemas neuroendócrinos de primero, segundo y tercer orden (para mayores detalles véase el texto).

FIGURA 2

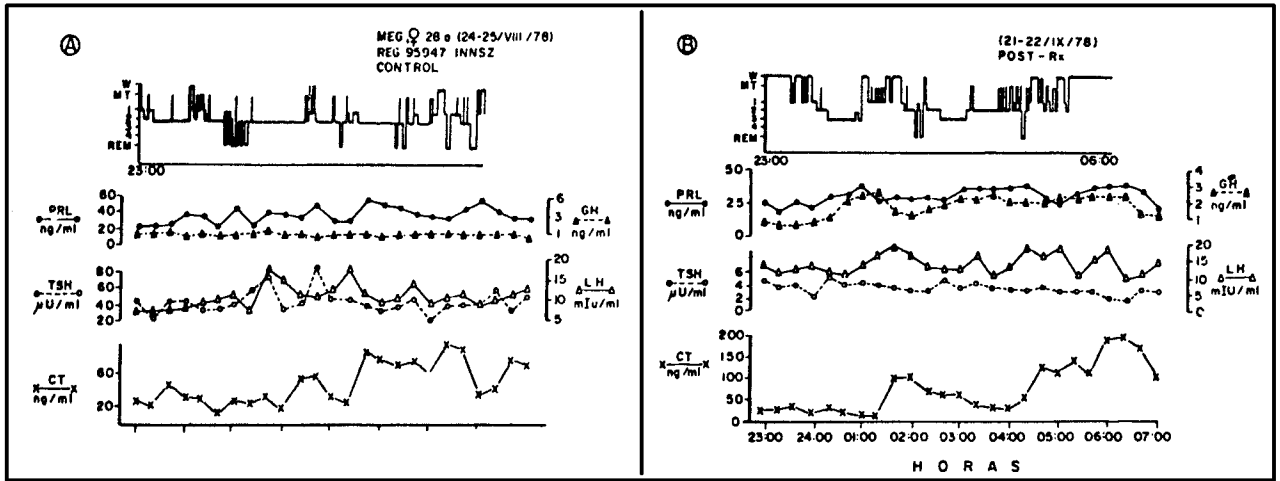


Figura compuesta que compara los resultados del registro del sueño nocturno (hipnograma) y los niveles circulantes de algunas hormonas en una paciente con hipotiroidismo (mixedema) primario, antes (control, mitad superior letra A) y un mes después de iniciada la terapia hormonal sustitutiva (post-Rx, mitad inferior letra B). La paciente (MEG) refería una edad cronológica de 28 años; sin embargo, su edad ósea (<15-años) indica que se trata de un mixedema primario juvenil. El ¼ superior de uno y otro período del estudio muestra el hipnograma respectivo. Por convención internacional, se grafica el tiempo transcurrido y la secuencia de cada uno de los diferentes estadios o fases del sueño: W, vigilia MT, movimientos; 1-4, estadios progresivos del sueño de ondas lentas o SWS; REM, sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración de las hormonas está referida de acuerdo al estándar internacional correspondiente y por mililitro de suero: PRL, prolactina; TSH, tiotropina; CT, cortisol; GH, hormona de crecimiento; LH, luteotropina.

Durante A, el patrón o arquitectura normal del sueño se halla perdido. Es notable la ausencia de los estadios 3 y 4 del SWS. Simultáneamente, los niveles de GH son mínimos y no exhiben cambios significativos. En contraste, los niveles de TSH exceden, en todos los intervalos del estudio, las concentraciones normales. El patrón nocturno de LH se asemeja (aunque en magnitud está reducido) al observado en individuos normales durante el período peripuberal. El patrón circadiano de CT está conservado, aunque su magnitud está reducida. Los cambios más importantes durante B son: disminución de estado 2 y presencia de estadio 3 del SWS. Este último se asoció temporalmente y, como se observa, normalmente con incremento en los niveles de GH. Reducción de TSH a cifras normales. Amplificación del patrón pulsátil de LH y del correspondiente a CT. (Los datos originales y una discusión más amplia pueden encontrarse en: Valverde-R. y cols. 10).

CUADRO 1

ALGUNOS MENSAJEROS INTERCELULARES DE ESTIRPE NEUROENDOCRINA

M E N S A J E	M M (Daltons)	M E N S A J E	M M (Daltons) *
Glicina (Gly)	75	Bombesina **	1620
Acido γ amino butírico (GABA)	103	Neurotensina **	1673
Acetilcolina (ACh)	146	Melanotropina (MSH)	2000
Noradrenalina (NA)	146	Secretina **	3056
Dopamina (DA)	152	Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) **	3381
Serotonina (5-HT) **	176	Endorfina (B-END) **	3425
Adrenalina (A)	183	Glucagon	3485
Carnosina	226	Gastrina (GH) **	3839
Tiroliberina (TRH) **	362	Colecistokinina (CCK) **	3918
Encefalina (Leu y Met-ENK)	556-574	Corticotropina (ACTH) **	4500
Oxitocina (OX)	1,007	Polipéptido gástrico inhibidor (GIP) **	5104
Angiotensina (ANG-II)	1,046	Insulina **	5734
Vasopresina (VP)	1,084	Lipotropina (B-LPH)	9948
Luliberina (LHRH)	1,181	Somatotropina (GH)	22000
Somatostatina (SRIH) **	1,342	Prolactina (PRL)	22-23000
Sustancia p **	1,348	Tiotropina (TSH)	28000

\*Masa molecular relativa, calculada de acuerdo a la fórmula estructural.  
 \*\*Péptidos comunes a los subsistemas nervioso y gastroenteropancreático.

## CUADRO 2

### ALGUNAS JERARQUIAS DEL LENGUAJE PROBABLES ANALOGIAS MORFOFUNCIONALES

LENGUAJE ESCRITO/HABLADO	LENGUAJE (MENSAJES) DEL SNED
Letra/fonema	Amino Acido
Sílaba/morfema	Amino Acido Modificado/Amina
Palabra	Amino Acido/Oligopéptido
Oración	Polipéptido

## REFERENCIAS

1. ARECHIGA H: La naturaleza de los ritmos biológicos. *Ciencia* 31: 79-90, 1980.
2. BAYON A: Endorfinas y encefalinas: ¿opio en el cerebro? *Ciencia y Desarrollo*. Año VII (41): 173-184, 1981.
3. BRAILOWSKY S: Teorías sobre las funciones del sueño. *Psiquiatría*, 10: 119-127, 1980.
4. DRUCKER-COLIN R, VALVERDE-R C: Endocrine and peptide functions in the sleep-wakin cycle. En: Ganten Pfaff D. (Ed.), *Current Topics in Neuroendocrinology. Sleep and the Autonomic Nervous System*. Springer-Verlag. Berlín. Heidelberg. Nueva York. 1981 (En prensa).
5. FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Mecanismos y funciones del sueño normal. *Salud Mental*, 1(4): 6-15, 1978.
6. PEREZ-EB, VALVERDE-R C: Sistema neuroendócrino difuso y neuroendocrinopatías. Antecedentes, conceptos actuales y perspectivas. *Rev. Invest. Clin.*, 32: 63-87, 1980.
7. SOLIS H, FERNANDEZ-GUARDIOLA A, VALVERDE-R C: Neuropharmacologic and neuroendocrine interrelations of human sleep. En: R. Drucker-Colin, C. Shkurovich, M.B. Serman (Eds.), *The Functions of Sleep*. Acad. Pres. Nueva York, 147-170, 1979.
8. VALVERDE-R C: La integración neuroendócrina y el binomio vigilia-sueño como un sistema de intercomunicación. *Psiquiatría*, 9: 1-12, 1979.
9. VALVERDE-R C, RUIZ-PRIMO E, MAISTERRENA J: Catecolaminas y sistemas neuroendócrinos. En: P.A. Serrano (Ed.), *Catecolaminas. Conceptos Actuales II*. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez y Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, 7-22, 1981.
10. VALVERDE-R C, JURADO JL, RUIZ PRIMO E, RUIZ-JUVERA A, MAISTERRENA JA, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Hormones and sleep rhythms in endocrine dysfunctions. En: C. Valverde-R, H. Aréchiga (Eds.), *Frontiers of Hormone Research. Comparative Aspects of Neuroendocrine Control of Behaviour*. S. Karger. Basilea, Munich, París, Londres, Nueva York, Sidney, 6: 156-175, 1980.
11. VALVERDE-R C, HERRERA J: Hipotálamo Hipófis (1). En: J.M. Malacara, M. García-Viveros, C. Valverde-R (Eds.), *Fundamentos de Endocrinología Clínica*, Salvat, 3a. Edición, 9-20, 1982. (En prensa).