

El sueño y el insomnio: el papel del sistema de las orexinas

■ El insomnio es un trastorno frecuente que tiene características de persistencia y de cronicidad. La mayor parte de quienes tienen el problema manifiestan dificultades para conciliar y/o mantener en forma suficiente el sueño nocturno. De acuerdo a la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, al insomnio se le define como el no dormir lo suficiente o el no sentirse descansado después de dormir. Se le asocia además con problemas durante la vigilia tales como una disminución de la calidad de vida, la sensación de fatiga, inquietud, irritabilidad, ansiedad o cansancio. Quienes presentan insomnio por lo general experimentan adicionalmente problemas físicos o emocionales, tienen una mayor propensión a los accidentes o desarrollan otros trastornos psiquiátricos en comorbilidad. A pesar de su frecuencia, el insomnio sigue siendo un problema de salud subdiagnosticado e insuficientemente atendido. Durante las últimas décadas se ha avanzado en el conocimiento de sus causas neurobiológicas. De manera particular, las investigaciones se han dirigido al estudio del ciclo sueño-vigilia y a comprender cómo las alteraciones de ese ciclo pueden causar los diferentes trastornos del sueño. De esa manera, se piensa que se podrá contar en un futuro con mejores tratamientos para su solución. Una novedosa publicación hace una amplia revisión sobre los recientes avances en el campo de investigación del insomnio, enfatizando en el conocimiento de las bases biológicas del ciclo sueño-vigilia y sobre la participación del sistema de las orexinas como una alternativa para su tratamiento.

En primera instancia se procedió a revisar la definición conceptual del sueño, considerándolo como un proceso fisiológico de reducción de la respuesta ante estímulos ambientales que se sucede en forma regular a lo largo del ciclo de 24 horas. Integrado al despertar, conforma al ciclo sueño-vigilia el cual es un sistema fisiológico altamente regulado que se genera por medio de dos procesos subyacentes: el homeostático y el circadiano. El primero regula la cantidad de sueño y el segundo su temporalidad. La interacción de estos dos procesos determina entonces cuándo un sujeto está dormido y cuándo está despierto. Al proceso homeostático se le conoce como “proceso S” que, expresado en forma simple, implica que a mayor tiempo en el que un individuo permanece despierto se incrementa el impulso para dormir. En otras palabras, a lo largo de un día normal el proceso S va incrementando su intensidad, y en el mo-

mento en que aparece el sueño, se reduce. Por ejemplo, el tomar una siesta durante el día causa una reducción exponencial del proceso S lo cual genera en ciertas personas una interferencia con el inicio del sueño al momento habitual de dormir; por otra parte, si se priva a una persona de sueño se incrementa al proceso S hasta un nivel que puede ser insoportable.

El proceso circadiano, conocido como “proceso C”, es diferente ya que está enraizado en y sincronizado con diversos sistemas de ciclos fisiológicos. Está demostrado que en todos los sistemas del organismo ocurren ciclos y ello influye sobre el sueño y la vigilia. El proceso marca la aparición del momento del dormir y está basado en el mecanismo de regulación que se genera en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, el cual es un reloj circadiano endógeno. Este núcleo activa y desactiva a varios procesos que promueven el estado de vigilia. El proceso C facilita el ritmo del ciclo del dormir aproximándolo a las mismas horas nocturnas diariamente. Está reforzado por la percepción retiniana de la luz durante el día y por la liberación nocturna de la hormona melatonina que se produce en la glándula pineal. Es importante considerar que el proceso circadiano no es sólo un regulador del ciclo sueño-vigilia sino que también participa en la regulación cíclica de otros procesos fisiológicos como la liberación de hormonas y los cambios en la temperatura corporal, entre otros más. Se considera que ambos procesos (S y C) compiten entre sí y el que predomina determina si el organismo se mantiene despierto o si duerme. El impulso homeostático activa a los sistemas promotores del sueño e inhibe a los de la vigilia, mientras que el circadiano determina en qué momentos se presentan estas etapas alternas.

Estos dos procesos se regulan por sistemas neurológicos clave que, a su vez, mantienen la ritmicidad del ciclo sueño-vigilia. Los sistemas neurológicos promotores del sueño incluyen a la adenosina, al GABA, la galalina y posiblemente la melatonina. Los promotores de la vigilia, a la orexina (también llamada hipocretina), la norepinefrina, la histamina, la serotonina y la acetilcolina. La interacción de estos dos sistemas se comprende mejor si se visualiza como dos extremos de un continuo que están periódicamente en vaivén en el ciclo circadiano: si predomina el extremo promotor del sueño los efectos se van hacia ese lado, mientras que si predomina el de la vigilia el efecto cambia al opuesto. En esta interacción la orexina juega un papel muy importante ya que al parecer regula a los otros sistemas promotores del despertar y previene los cambios súbitos e indeseables hacia el dormir, tal como ocurre, por ejemplo, en la narcolepsia. Por otro lado, el GABA está involucrado en la actividad de los circuitos locales inhibitorios. El núcleo ventrolateral

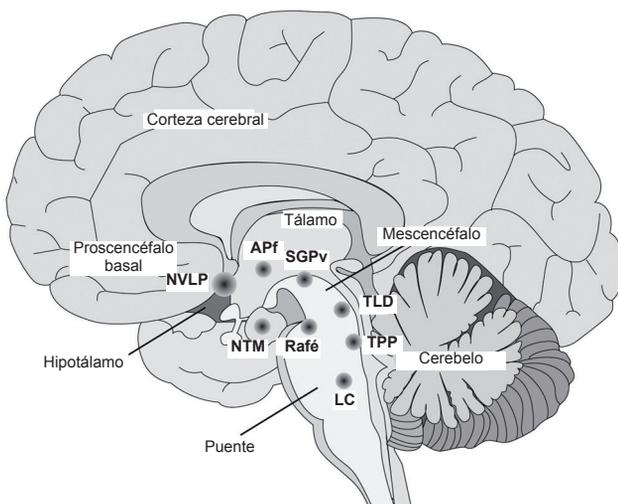
preóptico (NVLP), que es un núcleo hipotalámico, utiliza al GABA como su principal neurotransmisor y se proyecta hacia diferentes partes del encéfalo. De esta manera, al incrementarse la actividad del NVLP durante el sueño se inhiben las neuronas promotoras del despertar como las de histamina en el núcleo tubero-mamilar (NTM), de orexina en el área perifornical (APf), de serotonina en las neuronas del rafé, de acetilcolina en los tegmentos latero-dorsal y pedúnculo-pontino (TLD/TPP), de dopamina en la sustancia gris periacueductal ventral (SGPv) y de noradrenalina en el *locus coeruleus* (LC). Estos procesos dirigen entonces al organismo a la fase de sueño. Estos sistemas de neurotransmisión y su ubicación se pueden observar en la figura 1 (tomada de Krystal A D y cols.).

La orexina está implicada en la estimulación de los sistemas promotores de la vigilia y en la estabilización del ciclo del dormir y despertar. Es un péptido producido por las neuronas del hipotálamo lateral las cuales muestran extensas proyecciones tanto hacia la corteza como hacia zonas subcorticales. Su activación lleva a una reducción de la actividad de las áreas neurales promotoras del sueño, por lo que de esta forma inclina la balanza hacia la vigilia; de hecho, su participación en estos procesos se identificó estudiando a la narcolepsia, ya que un alto porcentaje de pacientes con este trastorno tienen una deficiencia de orexina. Se postula que su activación se induce principalmente por el proceso C a través del NSQ. Los estudios en animales han demostrado que la actividad de la orexina es circadiana, con con-

centraciones bajas al momento del despertar e incrementos progresivos a lo largo del día. En la actualidad se empieza a consolidar cierta evidencia que propone que en algunos trastornos del dormir como el insomnio, está involucrada la participación del sistema GABA y el de la orexina. Se piensa que algunas formas de insomnio se generan por una reducción de la actividad del primer sistema y una sobreactividad del segundo, si bien aún hay necesidad de hacer algunos estudios para comprobar este postulado.

Con respecto al tratamiento del insomnio es importante no dejar a un lado que su abordaje debe ser tanto biológico como conductual, y debe dirigirse específicamente de acuerdo al tipo de insomnio: crónico primario o secundario relacionado a condiciones comórbidas. Los objetivos son mejorar la calidad y la cantidad de sueño nocturno así como reducir las afectaciones diurnas que este problema genera de manera habitual. Antes de iniciar cualquier tratamiento se debe hacer una valoración integral del caso y discutir con el paciente cuáles son sus principales molestias en torno al no dormir bien. Las primeras intervenciones deberán incluir la mejoría de los hábitos de sueño y el identificar y tratar otras condiciones comórbidas de las que el insomnio forme parte. Los tratamientos actuales incluyen a las terapias psicológicas y conductuales y a la farmacoterapia. Un buen número de estudios sugiere que la primera línea de intervención deberá ser la psicológica y/o conductual, ya que a lo largo del desarrollo del insomnio el o la paciente puede caer en conductas erróneas que contribuyan al mantenimiento del problema. Por ejemplo, el mantenerse en la cama sin dormir o tener actitudes y creencias negativas sobre lo que puede generar el insomnio, lleva al desarrollo de sentimientos de frustración y a la ansiedad. También es frecuente caer en el error de extender las horas de sueño por las mañanas cuando no se durmió bien durante la primera parte de la noche, o bien tomar una siesta a lo largo del día para recuperarse. Una intervención alterna para el insomnio es el uso de sustancias y compuestos que no requieren de prescripción médica. Entre éstos se incluye a la valeriana, los antihistamínicos y la melatonina. De acuerdo a lo que considera la mayoría de los expertos en el tratamiento del sueño, este tipo de compuestos deberá evitarse ya que no existe información suficiente que determine tanto su seguridad como su eficacia. Sin embargo, un reciente estudio de meta-análisis sobre el efecto de la melatonina sobre los trastornos primarios del sueño encontró que esta hormona fue efectiva para reducir la latencia al sueño inicial, para incrementar la duración del sueño total y para mejorar su calidad, si bien la magnitud de los efectos fue modesta.

Con respecto a los medicamentos para el tratamiento del insomnio, se incluyen a las benzodiacepinas, a los agonis-



Abreviaciones (Neurotransmisores): LC = *locus coeruleus* (norepinefrina); TLD/TPP = Tegmentos laterodorsal y pedúnculo-póntico (acetilcolina); APf = Área perifornical (orexina); Rafé = Núcleos del rafé (serotonina); NTM = Núcleo tubero-mamilar (histaminas); NVLP = Núcleo ventrolateral preóptico (GABA); SGPv = Sustancia gris periacueductal ventral (dopamina).

Figura 1.

tas del receptor de benzodiazepinas, a un agonista del receptor de melatonina y a algunos antidepresivos tricíclicos. Las benzodiazepinas han sido, a lo largo de los años, los fármacos de referencia para tratar al insomnio. Su efecto de sedación se genera por su unión a los receptores de GABA lo cual incrementa el ingreso del ión cloro dentro de las neuronas. Esto las hiperpolariza y las hace entonces menos excitables. El efecto de las benzodiazepinas varía de acuerdo a su velocidad de absorción, a su vida media plasmática y a su afinidad para los receptores. Entre estas variantes se puede seleccionar la más adecuada para los objetivos que se quieran lograr con cada paciente en particular. Las benzodiazepinas de vida media prolongada tienen el riesgo de generar sedación al día siguiente, así como problemas de memoria y de actividad psicomotora. Desde hace algunos años, como una alternativa a las benzodiazepinas, se introdujeron los agonistas del receptor de las benzodiazepinas. Aunque su mecanismo de acción básico es similar, tienden a mostrar una mayor afinidad por ciertos subtipos específicos de receptores GABA, además de tener vidas medias más cortas.

El sistema de neurotransmisión GABA es el principal sistema inhibitorio del cerebro y es uno de los mecanismos regulatorios de la función del hipotálamo. Se estima que alrededor de un tercio de todas las sinapsis cerebrales utilizan al GABA como transmisor. Existen dos subtipos de receptores GABA: los GABA_A y los GABA_B. De los dos, sólo los primeros están acoplados a un ión de cloro y al activarse incrementan la apertura del canal lo cual permite el ingreso de cloro al interior de la célula. Este proceso genera un efecto de hiperpolarización de la neurona lo cual hace que se reduzca su descarga ante la presencia de un potencial de acción. Los receptores GABA_A están conformados por diversas subunidades que contienen sitios diferenciales de unión a GABA, a benzodiazepinas, a barbitúricos, a agentes convulsivos, a anestésicos y a esteroides. La composición y localización de cada receptor GABA_A determinan el efecto de distintos fármacos. Por ejemplo, el receptor GABA_A-benzodiazepina más prevalente está conformado por cinco subunidades proteicas que incluyen a las alfa 1 ($\alpha 1$), beta 2 ($\beta 2$) y gama 2 ($\gamma 2$), conformadas alrededor del canal de cloro, como se observa en la figura 1.

Los fármacos con selectividad particular para alguna de estas subunidades tendrán efectos específicos. Por su parte, el receptor GABA_B está acoplado a la proteína G. Estas abren o cierran el canal de cloro por medio de una serie de reacciones intracelulares. Estos receptores regulan la liberación de GABA de las terminales presinápticas y también regulan la liberación de glutamato. Se han ido desarrollando compuestos con efectos tanto de agonismo como

de antagonismo lo cual produce diferentes efectos sobre el ciclo sueño-vigilia. Las benzodiazepinas tradicionales no muestran un efecto diferencial sobre las subunidades del complejo receptor GABA_A/benzodiazepina, mientras que los agonistas del receptor benzodiazepínico, como el zolpidem, el zaleplon y el eszopiclone, tienen una afinidad selectiva por las subunidades $\alpha 1$. Esto hace que tengan un perfil de efectos secundarios ligeramente mejor que el de las benzodiazepinas.

Adicionalmente a los fármacos para el insomnio que promueven la actividad gabaérgica, se ha desarrollado recientemente un nuevo tipo de compuestos los cuales, a diferencia de las benzodiazepinas que inducen la presencia de sueño, reducen la condición de vigilia. Estos compuestos actúan sobre un sistema de péptidos y de sus receptores, conocido como el sistema de las orexinas, también conocidas como hipocretinas. En un principio se consideró que este sistema estaba relacionado con el apetito, sin embargo, al identificar en algunos modelos con animales que en la narcolepsia se pierden neuronas productoras de orexina, se empezó a considerar su participación en el sueño. Las orexinas se producen en un grupo de neuronas localizadas en el hipotálamo posterior lateral. Estas neuronas tienen vías tanto ascendentes como descendentes hacia varias regiones del cerebro asociadas al estado de alerta o a la vigilia. Los péptidos de orexina A y B se unen selectivamente a los receptores de orexina tipo 1 (ROX1) y 2 (ROX2). Ambos receptores están acoplados a la proteína G y tienen siete dominios transmembranales. A través de sus receptores, las orexinas estimulan a las neuronas de GABA, de glutamato y a los receptores NMDA en varias zonas del cerebro. Debido a que estos péptidos son excitatorios y promueven

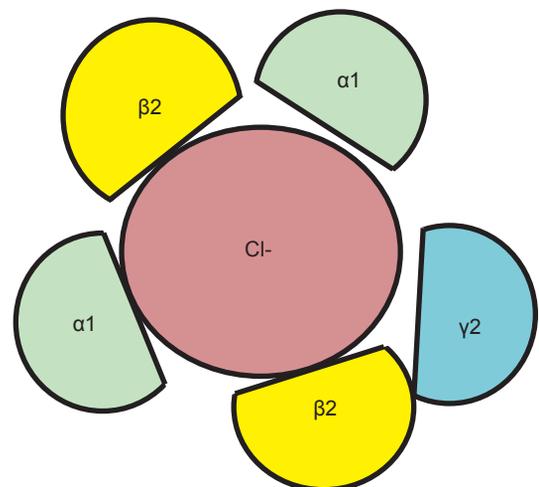


Figura 1. Complejo Receptor GABA_A/Benzodiazepina.

el estado de vigilia, los compuestos antagonistas que bloquean a sus receptores inhiben esta actividad estimulante y crean las condiciones adecuadas para que aparezca el sueño fisiológico. En condiciones normales las orexinas incrementan sus concentraciones durante la noche. El desarrollo de estos nuevos fármacos traerá por consecuencia un gran adelanto al tratamiento del insomnio, ya que los antagonistas de las orexinas podrán inducir condiciones de sueño sin los efectos secundarios que habitualmente se observan con los hipnóticos como las benzodiacepinas y sus derivados. No obstante, se sabe que cuando aparece un nuevo grupo de medicación, la experiencia y el tiempo de utilización podrán definir si realmente están exentos de otro tipo de efectos. Por otra parte, estos compuestos no se asocian a problemas de abuso, de dependencia o de sobredosis que, en algunas ocasiones, se presentan con las benzodiacepinas.

Para algunos investigadores en el campo de los trastornos del dormir, la aparición de estos nuevos compuestos que aún están en fase de investigación, podrá mejorar el tratamiento del insomnio. Ahora se podrá controlar este problema por dos vías diferentes: por el sistema GABA y por el de las orexinas. Los antagonistas de las orexinas podrán considerarse como una novedosa alternativa con las ventajas de que no generarán sedación diurna ni riesgo de dependencia o de abuso, efectos que se asocian con frecuencia al uso de los agonistas GABA.

Bibliografía

Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS: Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia and the orexin system. *J Clin Psychiatry*, 74 (suppl 1):3-20, 2013.