

Interrelaciones entre el sueño y el estado inmune

C. Barriga-Ibars^a, A.B. Rodríguez-Moratinos^a, S. Esteban^b, R.V. Rial^b

INTERRELATIONS BETWEEN SLEEP AND THE IMMUNE STATUS

Summary. Introduction. The idea of the healing effects of the sleep over the disease is quite extended. Besides, the sleep and the circadian rhythms cause deep changes on the immune function. Reciprocally, the sleep also suffers deep changes when the immune system is challenged during an external aggression. Development. This review shows some of the data supporting both observations. From the relationships between the sleep and the immune system, it has been proposed that one function of sleep is just to support the immune defense. However, an important fraction of the relationships between sleep and immune function might be a response to the stress produced both during the sleep disorders and when the organism activates the immune defense. Moreover, the epidemiological evidence only shows negligible results when contrasting the amount of sleep and the life expectancy. Conclusion. It seems thus probable that the relationships between sleep and immune function are only a reflect of additional factors, such as stress, which cause deep changes in sleep and immunity. [REV NEUROL 2005; 40: 548-56]

Key words. Circadian rhythms. Immune status. Immune system. Sleep. Stress.

INTRODUCCIÓN: EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunitario contribuye al mantenimiento de la integridad del individuo eliminando sustancias extrañas o agentes infecciosos a los que está expuesto el mismo. Esta función pone en marcha dos categorías de procesos: la inmunidad específica (adaptativa) y la no específica (innata), poniendo ambas en marcha a células (inmunidad celular) y moléculas liberadas por éstas (inmunidad humoral). La inmunidad no específica se define por su carácter espontáneo, es decir, por su ausencia de memoria, plasticidad y adaptación a los agentes patógenos. Por el contrario, la inmunidad específica es inducida por el primer contacto del organismo con el antígeno y posee memoria. Hay que resaltar que el sistema inmunitario responde de forma unitaria, por lo que esta división es más teórica que real. De forma muy general y resumida a continuación se exponen unos breves comentarios sobre el sistema inmune.

La respuesta inespecífica, el sistema más importante de la inmunidad humoral, es el complemento, sistema que al activarse provoca la destrucción de las bacterias mediante la perforación de sus membranas. Las células fagocíticas (monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y las células citotóxicas naturales (*natural killer*, NK) son las responsables de llevar a cabo esta respuesta inespecífica. Para efectuar la fagocitosis, las células de este sistema emigran hacia el foco de la infección, adhiriéndose a las bacterias, y a continuación las fagocitan. Por su parte, las células NK producen sustancias citotóxicas que provocan la destrucción de las células tumorales.

Los linfocitos B sintetizan las inmunoglobulinas IgM, IgA, IgG, IgE e IgD, también denominados anticuerpos. Estos son activados por antígenos, sustancias extrañas al organismo y pre-

sentes en los agentes infecciosos. Estas sustancias llevan a cabo la respuesta específica humoral. La respuesta celular específica está mediada por la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T, de los que existen varias subpoblaciones: linfocitos T colaboradores que aumentan la respuesta de otras células inmunitarias, linfocitos T citotóxicos que se encargan de destruir células infectadas, y linfocitos T supresores, encargados de ejercer un papel supresor en la regulación de la respuesta inmune.

Una parte de la respuesta inmune está confiada a las citocinas, hormonas proteicas formadas y secretadas tanto por las células inmunes como por otros tipos celulares, entre las que sobresalen las células nerviosas. Participan en la señalización entre distintas células durante la respuesta inmunitaria y pueden actuar sobre muchos tipos celulares diferentes. En el caso de las neuronas, informan al cerebro de la aparición y desarrollo de inflamaciones en los tejidos periféricos, con lo que éste puede coordinar la respuesta ante la agresión. Dada la importancia que estas citocinas presentan en la regulación del sueño, a continuación se describen algunas de sus características.

La interleucina 1 (IL-1) procede fundamentalmente de los macrófagos activados, aunque la producen otros muchos tipos celulares, entre ellos las neuronas. Presentan dos formas moleculares, IL- α e IL- β . Poseen actividad inmunorreguladora aumentando la proliferación de los linfocitos CD4 y el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B. La IL-1 es uno de los pirógenos endógenos, sustancias que inducen la síntesis de prostaglandinas. Éstas, a su vez, actúan sobre los centros hipotalámicos de regulación de la temperatura elevando el punto de ajuste, con lo que se produce la fiebre.

El factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) es sintetizado por macrófagos, monocitos, linfocitos T y B, células NK, neutrófilos, astrocitos y células endoteliales. Desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra infecciones por bacterias. Los lipopolisacáridos de la cubierta bacteriana son uno de los principales estímulos para su producción. El TNF es mediador tanto de la respuesta innata como de la específica. Igual que la IL-1, es un pirógeno endógeno.

Otra importante citocina es el interferón (IFN). Existen dos tipos diferentes: el I y el II. Al tipo I pertenecen los IFN- α , cuya fuente principal son los fagocitos mononucleares, y los IFN- β , producidos fundamentalmente por los fibroblastos. La señal más

Aceptado: 08.04.05.

^a Departamento de Fisiología. Universidad de Extremadura. Badajoz. ^b Departamento de Biología F. y C.S. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca, Baleares, España.

Correspondencia: Dr. R.V. Rial. Departament de Biologia F. i C.S. Universitat de les Illes Balears. Ctra. Valldemossa, km 7,5. E-07122 Palma de Mallorca. E-mail: rvrial@uib.es

Este trabajo se ha subvencionado en parte con ayudas de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica, con referencias BFI 2002-04583-C01-02 y BFI 2002-04583-C02-02.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

potente para la producción de IFN tipo I es la infección viral, y las principales funciones de este tipo I comprenden la inhibición de la replicación viral, el aumento del potencial lítico de las células NK, la modulación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y la inhibición de la proliferación celular. Con respecto al IFN tipo II (cuyo principal representante es el IFN- γ), es producido por las células CD4 y CD8 que previamente han sido activadas por las células NK. El IFN- γ activa la respuesta inmune produciendo enzimas que determinan la aparición de un brusco y fuerte consumo de oxígeno (el denominado 'estallido respiratorio'), que facilita a los fagocitos la destrucción de los agentes infecciosos.

La interleucina 2 (IL-2) es la principal citocina responsable de la progresión de los linfocitos T desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular y, por tanto, constituye la base para el desarrollo de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T. Su principal fuente de producción son los fagocitos mononucleares –activados por productos bacterianos– y las células nerviosas, las cuales la producen, entre otras circunstancias, en respuesta a las alteraciones emocionales. Finalmente, la interleucina 6 (IL-6) es sintetizada por macrófagos y otros tipos celulares en respuesta a la presencia de la IL-1 y, en menor grado, del TNF. La IL-6 participa en el desarrollo de las células B activadas.

INTERACCIONES ENTRE EL SUEÑO Y EL ESTADO INMUNOLÓGICO

Hay pocas dudas de que el sueño y el estado inmune se relacionan profundamente. Por una parte, todos los órganos del sistema inmunitario reciben profusa inervación del sistema nervioso y, por esto, cabe esperar que los cambios en los estados de actividad se reflejen en variaciones en el estado inmunitario, hechos que se han documentado extensamente. Por otra, también hay evidencias de que el estado del sistema inmune es capaz de modificar la cantidad y la calidad del sueño. Por ejemplo, se ha reconocido ampliamente que los procesos infecciosos bacterianos y víricos determinan incrementos en el sueño. Estos incrementos se conocen desde muy antiguo y han hecho pensar que el sueño facilita la recuperación frente a las infecciones. La creencia opuesta, que la falta de sueño favorece la aparición de procesos infecciosos, también está profundamente arraigada. De acuerdo con estas ideas, en esta revisión se describen algunos de los datos mejor conocidos, que se agrupan en torno a dos apartados principales:

- Interacciones entre el estado inmune y el sueño, comprendiendo en primer lugar las influencias del sueño y las influencias entre los ciclos circadianos y el sistema inmune, y en segundo lugar, las influencias opuestas, del estado inmune sobre el sueño.
- Factores enmascaradores que modifican o son modificados simultáneamente por el sueño o el estado inmune.

Influencia de las alteraciones del sueño y las oscilaciones circadianas sobre el sistema inmune

Influencia de las alteraciones del sueño sobre el sistema inmune

La probabilidad de que un animal sufra una agresión del medio externo no permanece constante en el tiempo; por el contrario, estas agresiones son más corrientes durante la fase activa y menos durante la fase de reposo. También parece evidente que, ante una agresión, el organismo activo debe poner en marcha una serie de respuestas inmediatas que determinan un elevado

consumo de energía (lucha, fuga) y solamente cuando el peligro más inmediato ha desaparecido es cuando se dispone de medios y energía para poner en marcha otras líneas de defensa, entre las que sobresalen las respuestas del sistema inmunitario. De hecho, se ha observado que la mayoría de las acrofases (momentos del ciclo circadiano en los que una variable determinada alcanza su valor máximo), tanto en el número de células inmunes como de la actividad desarrollada por las mismas, en la especie humana y en los animales de vida diurna, aparecen al comienzo del período nocturno o bien durante el sueño.

Oscilaciones circadianas del sistema inmune

En la figura 1 se han representado las variaciones de células blancas procedentes de individuos jóvenes y adultos sanos. Como se puede observar, el número de neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas y eosinófilos circulantes muestran ritmos circadianos, con un progresivo incremento en el número de células a partir de las primeras horas de la tarde, que se mantienen durante la fase de oscuridad o incluso siguen aumentando, como en el caso de los linfocitos circulantes, en el que los máximos valores se alcanzan entre la medianoche y las 01:00 h [1]. También las subpoblaciones de linfocitos muestran un ritmo circadiano. En este aspecto sobresalen las CD3+ (células T maduras) y las CD4+ (células T colaboradoras). Es notable que las variaciones circadianas en el número de linfocitos circulantes persisten durante la privación de sueño [2]. Cuando las muestras proceden del mismo paciente y se han obtenido a diferentes horas del día, se observan algunos ritmos con suficiente amplitud como para tenerse en cuenta en la clínica. Sin embargo, los valores encontrados en el número de leucocitos circulantes en la sangre periférica son el resultado de múltiples factores endógenos, a lo que hay que añadir el hecho de que las células inmunes que se encuentran en un determinado momento en la sangre representan una parte pequeña en relación a las que ocupan los diferentes tejidos y órganos inmunes. Así, se sabe que el número de linfocitos circulantes representa sólo el 1% del número total de estas células en el organismo.

No solamente se producen variaciones circadianas en las células inmunocompetentes, sino que también aparecen cambios diarios en la capacidad funcional de las mismas. Así, en múltiples estudios aparece que la respuesta de los linfocitos T a algunas sustancias tóxicas, como las fitohemaglutininas, presenta un ritmo circadiano –que coincide con el ritmo circadiano de la temperatura [3]–, o que las células NK muestran una actividad alta en las primeras horas del día, actividad que disminuye hasta alcanzar valores mínimos durante la noche [4]. La concentración de Ig en el suero también presenta oscilaciones circadianas significativas [5]. Así, se ha observado en sujetos sanos que los picos de máxima concentración de IgG, IgA e IgM ocurren entre las 12:00 y las 18:00 h [6].

Muchas hormonas responsables de la regulación de las células inmunes muestran también oscilaciones en el sueño/vigilia. Así, durante el sueño, las prostaglandinas aumentan y el cortisol, la ACTH y las hormonas tiroideas disminuyen. También se ha comprobado que las citocinas proinflamatorias se elevan durante el sueño mientras que, por el contrario, las antiinflamatorias descienden. Finalmente, la hormona del crecimiento eleva sus valores en sangre a primera hora de la noche y muestra profundas relaciones con el sueño y con el estado inmunológico.

Otro de los principales reguladores de los ciclos circadianos es la melatonina. Esta hormona se produce en la glándula pineal

exclusivamente durante la fase oscura y posee poderosas acciones antioxidantes e inmunorreguladoras [7]. En ratones, el pico nocturno de la melatonina circulante se encuentra estrechamente sincronizado con las oscilaciones circadianas en la proliferación de las células progenitoras de granulocitos y macrófagos [8]. Una correlación idéntica se ha hallado con las oscilaciones en la concentración de los linfocitos circulantes en diversas especies animales [9-14]. Otro hecho interesante es que los niveles de ARNm para la IL- β y el TNF son más altos durante el período de luz que durante el período de oscuridad, y que los niveles de sus ARNm se incrementan con la privación del sueño.

Considerando la respuesta inmune inespecífica, la fagocitosis –ingestión y digestión de antígenos– es probablemente el mecanismo de defensa más extendido en todos los animales. En contraste con la mayoría de los mamíferos, las aves son animales estrictamente diurnos, como el ser humano, por lo que las observaciones en este grupo revisten un interés particular. En las aves, las células fagocíticas más importantes son los heterófilos y se ha observado que en la tórtola collariza, los picos nocturnos de melatonina se correlacionan con un incremento en la actividad fagocítica de los heterófilos, lo que indica que también en las aves existen importantes relaciones entre la melatonina y la respuesta inmune inespecífica [15]. Sin embargo, la melatonina no es la única responsable de las oscilaciones en el estado inmunitario porque, en situaciones de estrés, las oscilaciones en la secreción de melatonina

se mantienen, y por el contrario, los ritmos del sistema inmune llegan a desaparecer. Así, en ratones, el estrés determina una pérdida de las oscilaciones en la actividad fagocítica de los macrófagos peritoneales e igualmente elimina el ritmo circadiano de corticosterona, el principal glucocorticoide de esta especie [16,17]. Estos y otros resultados sugieren que las alteraciones circadianas de la respuesta inmune durante la pérdida o alteración del sueño pueden ser secundarias al indudable estrés que acompaña a las alteraciones del sueño. En la figura 2 se muestran algunas de las posibles consecuencias del estrés por privación de sueño sobre la elevación de los glucocorticoides y sobre la respuesta inmune.

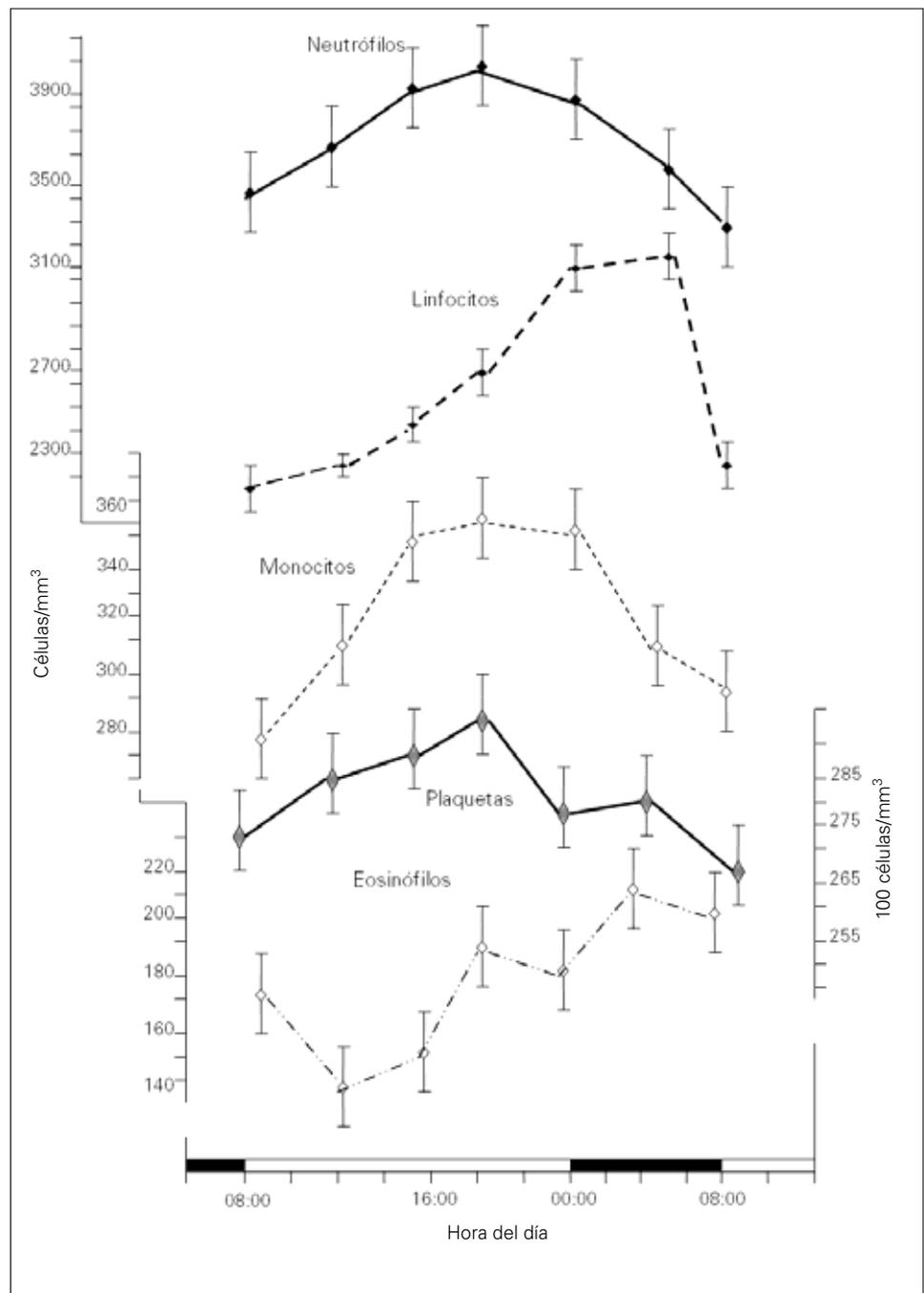


Figura 1. Ritmos circadianos de leucocitos sanguíneos procedentes de jóvenes sanos (24 ± 10 años), después de una actividad diurna normal y tras permanecer acostados aproximadamente desde las 23:00 hasta las 06:30 h. Datos procedentes de 173 adultos de ambos sexos [1].

Un problema común a la mayor parte de muchas de las oscilaciones descritas es que parece difícil reconocer si obedecen realmente a los cambios en el estado sueño-vigilia o si están controladas directamente por los relojes circadianos. Este problema está resuelto en algunos casos: por ejemplo, se ha demostrado que las oscilaciones en la secreción nocturna de cortisol son independientes del sueño y se manifiestan con la misma intensidad en individuos que permanecen despiertos durante toda la noche. El caso contrario es el de la hormona del crecimiento, que sólo se segrega durante el sueño de onda lenta, con independencia de la hora a la que éste tenga lugar. Sin embargo,

Tabla I. Citocinas y sueño.

Citocinas prosonnógenas	Citocinas antisonnógenas
IL-1 β ^a	IL-4
IL-1 α	IL-10
TNF- α	IL-13
TNF- β	Receptores solubles TNF
IL-2	Receptores solubles IL-1
IL-6 ^a	
IL-15	
IL-18	
Factor de crecimiento epidermal	
Factor de crecimiento de fibroblastos	
Factor de crecimiento nervioso	
Factor neutrófico derivado del cerebro	
Neutrofina 3	
Neutrofina 4	
Factor neutrófico derivado de la glía	
IFN- α ^a	
IFN- β	
Factor estimulador de granulocitos-macrófagos	

^a Puede haber efectos opuestos del sueño, dependiendo del tiempo después de la inyección, de la dosis, de la hora del día y de la ruta de administración. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN: interferón.

dejando aparte estos casos, no siempre se ha conseguido separar con seguridad ambos factores.

Influencias del sistema inmune sobre el sueño

Durante las infecciones hay una fuerte, incluso abrumadora, necesidad de dormir. La idea de que el sueño es afectado por los microorganismos procede de unos hallazgos inesperados de Krueger et al [18], quienes observaron que ciertas sustancias con fuerte capacidad hipnógena eran estructuralmente idénticas a los peptidoglicanos que formaban parte de las paredes bacterianas. Estos resultados se han comprobado repetidamente y no hay duda de que algunas de las toxinas y péptidos de la cápsula de los microorganismos responsables de la infección ejercen efectos que favorecen el sueño. A su vez, también es evidente que estas sustancias determinan producción o liberación de citocinas, que también son capaces de causar profundas modificaciones en el sueño.

Sin embargo, los efectos, tanto de los productos microbianos como de las citocinas, son complejos y dependen de la concentración administrada, de la especie en la que se realice el estudio, del momento de la infección (o de la administración en el caso de estudios experimentales) y de la fase del sueño o del ciclo circadiano de luz/oscuridad que se considere. Por ejemplo, en la especie humana, la endotoxina hace aumentar la cantidad de sueño de onda lenta (fases 3 y 4) y la potencia de las frecuencias bajas del electroencefalograma, pero sólo en concentracio-

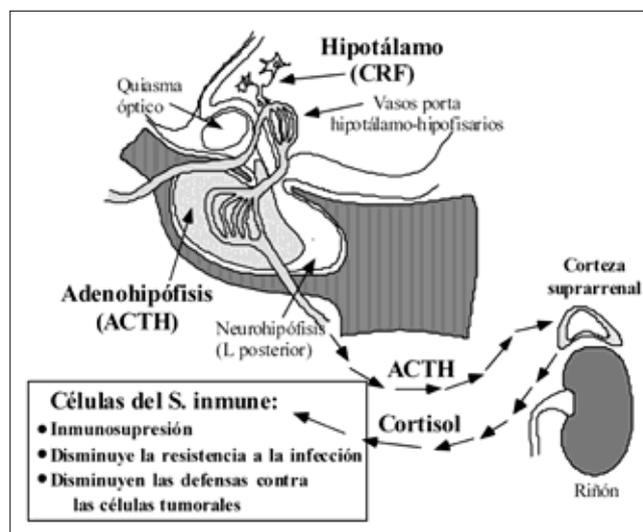


Figura 2. La privación de sueño determina importantes efectos sobre el sistema inmune, pero es probable que una gran parte de estos efectos se deban simplemente al estrés que activa el sistema hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, el cual, como efecto final, determina una serie de reacciones en el sistema inmune. Con ello se debilitan las respuestas a las agresiones y también se reducen las defensas frente a la proliferación de las células tumorales.

nes muy bajas. En concentraciones mayores sólo aumenta la fase 2 del sueño, pero no modifica la cantidad de las fases 3 y 4. En cambio, en animales experimentales, los efectos activadores del sueño de onda lenta son más claros y se observan con unos márgenes de dosis más amplios. También, la administración de citocinas proinflamatorias, como IL-6 e IFN- α , administradas de forma aguda, perturban el sueño en la especie humana, mientras que en ratas estas sustancias son fuertemente hipnógenas. En animales, la citocina IL-2, derivada de las células T, tiene acción hipnógena, mientras que otras citocinas con función inmunosupresora, como IL-4 o IL-10, suprimen el sueño [19]. Es probable que, en la especie humana, las respuestas inmunes no específicas más tempranas determinen un aumento de la vigilancia, todo ello a pesar de que los individuos se sientan cansados y necesitados de sueño; la realidad es que su sueño disminuye en duración y profundidad. En cambio, durante las fases más tardías de la infección, los factores secundarios relacionados con la actividad de las células T producen un aumento en la cantidad de sueño. La distinción en la cronología de los efectos observados puede explicar algunas de las diferencias entre los resultados obtenidos entre diferentes especies.

Sí se ha establecido claramente que IL-1 y TNF son esenciales para la regulación del sueño porque si se bloquea la actividad de estas citocinas por medio de anticuerpos o antagonistas para sus receptores, el sueño se reduce [20]. Las citocinas antiinflamatorias –que inhiben la producción de IL- β o del TNF–, tales como IL-4, IL-10 e IL-13, también inhiben el sueño. En el curso de algunos trastornos de sueño, como las apneas, los niveles de TNF y de IL- β se elevan e igualmente se sabe que el número de receptores para estas sustancias aumenta con la pérdida de sueño [20]. En la tabla I se recogen los efectos que ejercen algunas citocinas sobre el sueño.

La señal transmitida por las citocinas al cerebro no sólo cambia las cantidades de sueño, sino que también modifica el perfil del mismo, ya que suele aumentar la cantidad de sueño no REM

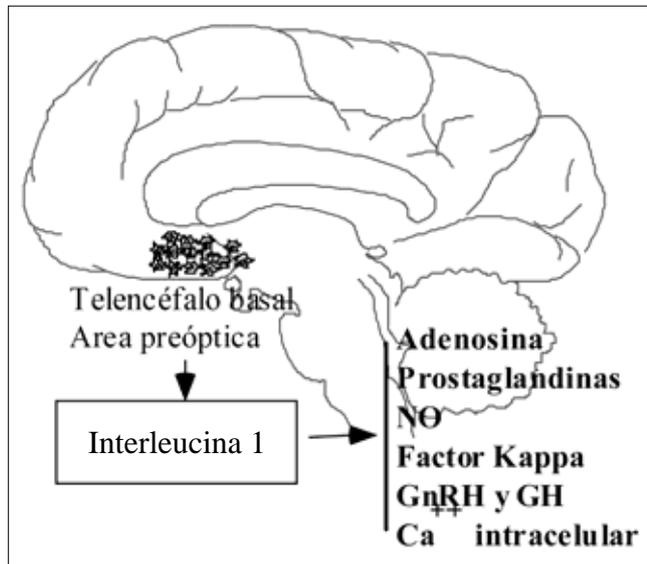


Figura 3. El tejido nervioso libera interleucinas, especialmente en el telencéfalo basal y en el área preóptica. De éstas, la IL-1 determina la liberación de una serie de sustancias que tienen actividad favoreciendo la aparición del sueño.

y disminuir el sueño REM. Así ocurre con la IL-1 β , el factor de crecimiento nervioso (NFG) y el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF). Sin embargo, el NFG y el BDNF pueden facilitar el sueño REM, un efecto que depende de la dosis. Parece que la acción de las interleucinas, en especial la IL- β y el TNF, sobre el sueño no REM tiene lugar actuando a través del área preóptica del hipotálamo y de los núcleos del telencéfalo basal, encargados de la regulación del sueño no REM. De hecho, microinyecciones de TNF en estas áreas producen un incremento del sueño no NREM, mientras que inyecciones de inhibidores del TNF en las mismas zonas reducen el sueño. Por otro lado, inyecciones de IL- β aumentan la actividad de las neuronas activadoras del sueño en el hipotálamo anterior, las cuales determinan inhibición de las neuronas encargadas de la vigilia [21].

La IL- β y el TNF también influyen sobre la liberación hipotalámica de GHRH y de CRH [22]. De hecho, se han encontrado receptores para la IL- β y para el TNF en neuronas hipotalámicas y los anticuerpos anti-IL- β bloquean la actividad somnogénica de la GHRH. Otros mecanismos respecto a la acción somnogénica de la IL-1 y el TNF implican la activación del factor κ B, aumentos en la producción de óxido nítrico, liberación de adenosina o aumento de la síntesis de la prostaglandina PGD2 [20]. Hay que señalar que las citocinas no sólo actúan sobre las neuronas hipotalámicas implicadas en la producción de sueño, sino que durante la enfermedad estas hormonas también reducen la ingesta de alimentos y perturban las funciones cognitivas. De esto se ha deducido que las citocinas modifican el comportamiento del organismo enfermo actuando en el hipotálamo, donde probablemente determinan cambios en el estado motivacional [23] (Fig. 3).

Los mecanismos somnogénicos de la GHRH y la IL-1 en la regulación del sueño pueden estar mediados por retroalimentación con la CRH. De hecho, se ha observado que altos niveles de CRH suprimen los niveles hipotalámicos del ARNm de GHRH, al mismo tiempo que los antagonistas de la CRH aumentan los niveles de ARNm de GHRH. Además, el CRH también inhibe la liberación de la GH determinada por medio de la GHRH. A su vez, la IL-1 β aumenta los niveles de ARNm de GHRH y libe-

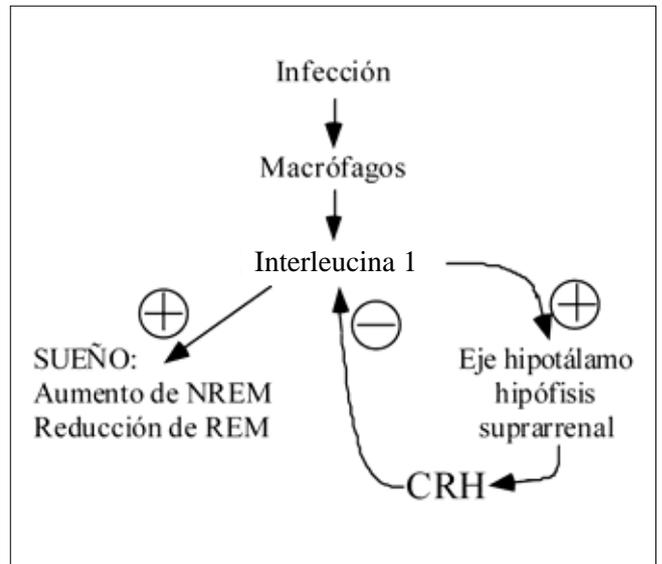


Figura 4. La infección determina aumentos en la cantidad de sueño no REM por causa del incremento en la cantidad de IL-1 circulante, aunque su producción está regulada por medio del lazo de realimentación negativa, a través del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

ra CRH, otro lazo de retroalimentación negativa, porque los altos niveles de CRH inhiben la producción de IL- β . Parece ser que las neuronas hipotalámicas que tienen receptores para la GHRH y la IL- β pueden estar relacionadas con estos fenómenos [20]. En la figura 4 se recogen los posibles mecanismos a través de los cuales podrían actuar las citocinas en la regulación del sueño.

FACTORES QUE MODIFICAN O SON MODIFICADOS SIMULTÁNEAMENTE POR EL SUEÑO O EL ESTADO INMUNE

Temperatura

Entre las respuestas del sistema inmunológico a las agresiones del medio, una de las más frecuentes es la elevación de la temperatura corporal. Esto induce a pensar que las modificaciones que se observan en los estados de vigilancia durante los procesos infecciosos pueden ser consecuencia, no de las modificaciones en el sistema inmunológico, sino respuestas más generales ante los cambios en la temperatura corporal.

Las interacciones entre el sueño y la termorregulación están ampliamente reconocidas. En primer lugar, se sabe que el metabolismo energético y la temperatura corporal disminuyen durante el sueño no REM, lo que se acompaña de un descenso en la temperatura de ajuste del termostato hipotalámico y de una pequeña reducción en la eficacia de los sistemas reguladores de la temperatura [24]. También se ha demostrado ampliamente que, durante el sueño REM, el organismo se vuelve poiquilotermo, incapaz de responder con eficacia a los desafíos térmicos [25]. Por otra parte, la temperatura ambiental determina importantes cambios en la cantidad y la calidad del sueño, hasta el punto de que se ha comprobado que la termoneutralidad se define de una forma más precisa si se registra la cantidad de sueño, en particular el REM, que si simplemente se registra el metabolismo energético, el parámetro que de forma tradicional se ha considerado básico en la definición del mínimo esfuerzo termorregulador [26].

Considerando la duración total del sueño, se sabe que disminuye cuando las temperaturas ambientales superan o no alcanzan la termoneutralidad [26]. Otros cambios consisten en que, fuera de esta zona, las proporciones entre no REM y REM aumentan, debido a que el número de episodios de sueño REM disminuye, lo cual compensa su incapacidad termorreguladora: al parecer, ante el riesgo de entrar en hipotermia o hipertermia, el organismo simplemente reduce la duración de los períodos REM o incluso los suprime [27].

Se han realizado un gran número de estudios analizando los efectos de los cambios en la temperatura corporal sobre la cantidad y la calidad del sueño. Las elevaciones en la temperatura producidas activamente, como resultado del ejercicio físico [28], o de forma pasiva, por inmersión en un baño caliente [29], determinan aumentos en la cantidad del sueño no REM y este efecto es tanto más acusado cuanto más próximo están los momentos de sobrecalentamiento y el sueño. Este efecto está causado directamente por la temperatura, dado que desaparece cuando se impide la hipertermia enfriando la cabeza durante el ejercicio o administrando un antipirético como la aspirina [30]. De estos resultados se ha sugerido que el insomnio, sobre todo en personas mayores, puede tratarse por medio de un baño caliente antes de acostarse. Se ha intentado reconocer si estos efectos se deben a una especie de memoria térmica que registraría la temperatura corporal durante la vigilia y a continuación modificaría el sueño. Aunque no puede excluirse esta posibilidad, se ha hallado que los efectos del calentamiento pasivo persisten durante largo tiempo, con elevaciones de 0,2 °C en la temperatura rectal durante toda la noche [31].

Naturalmente, los efectos de la temperatura corporal sobre el sueño también se manifiestan en relación con los episodios febriles. Se sabe desde antiguo que la fiebre aumenta la duración de la vigilia intrasueño y reduce tanto el sueño REM como la fase 4 del no REM, la más profunda [32]. Sin embargo, la administración de pirógenos a individuos sanos no modifica la temperatura corporal durante el sueño, de lo que se deduce que los efectos sobre el sueño no se deben a la presencia de los pirógenos, sino que son específicos del aumento de la temperatura, lo que se confirmó cuando se observó una reducción del 12% en la cantidad de la fase 4 del sueño no REM tras la ingesta de 600 mg de aspirina; ello determinó, antes del sueño, una leve hipotermia [33].

Los resultados fueron opuestos cuando se administró a conejos IL-1, de fuerte actividad pirogénica. En este caso se observó, concomitante con el aumento de temperatura, un incremento en la cantidad de sueño no REM, incremento que dependía de la dosis de interleucina administrada y que persistió cuando se administró un antipirético, de lo que se dedujo que el efecto de la interleucina sobre el sueño no está mediado por los aumentos en la temperatura corporal [18] y repite las observaciones acerca de la variabilidad interespecífica de los efectos de las citocinas. De forma similar, se conocen citocinas que son pirogénicas pero que no modifican el sueño [34]. En otra dirección, ya se han mencionado los profundos efectos que ejerce la melatonina sobre la actividad del sistema inmune, siendo también conocidos los efectos hipnóticos e hipotérmicos de esta hormona. Dada la amplitud de sus efectos, parece difícil diferenciar entre sus efectos sobre la temperatura corporal, el sueño y la actividad inmune.

En conclusión, la mayor parte de los datos conocidos hacen pensar que las fuertes interrelaciones entre la temperatura cor-

poral y el estado inmunológico provocan que los efectos de ambas sobre el sueño sean complejos. Es posible que ambos efectos sean independientes y que sus manifestaciones muestren cursos temporales propios. A esto hay que sumar las interacciones con otros factores: especie, dosis, relación con los ritmos circadianos de temperatura y sueño. La complejidad de todas ellas hace que sea necesario tomar con precauciones muchas de las interacciones entre el sueño y el sistema inmune.

Desde otro punto de vista, las enfermedades infecciosas, la fibromialgia, el cáncer y el trastorno depresivo mayor son más frecuentes en personas con problemas de sueño [35]. Estos pacientes muestran incrementos en los niveles de noradrenalina circulante y reducciones en las respuestas de las células NK, lo que indica una vez más que la depresión inmunitaria se correlaciona con el aumento en los niveles de alerta [36]. Sin embargo, y de forma sorprendente, entre los procesos patológicos que se ven agravados por las perturbaciones del sueño, las mejores evidencias señalan solamente el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina, así como las enfermedades cardiovasculares causadas por la inflamación crónica de baja intensidad [37].

Insomnio forzado, termorregulación y estado inmunológico en animales

Merecen una mención especial los estudios realizados por Rechtschaffen et al [38], de la Universidad de Chicago, que han demostrado que la privación total de sueño en ratas determina la aparición de un cuadro complejo cuyo final es la muerte en un período comprendido entre 11 y 32 días; sin embargo, este cuadro revierte fácilmente si se permite dormir de nuevo a los animales. Estos resultados han tenido una gran relevancia, quizás en gran parte debido a la autoridad de los autores, pero algunos investigadores consideran que en buena medida los efectos de la privación del sueño son similares a los que se muestran como respuesta al estrés en el síndrome de adaptación de Selye. El problema resulta difícil de resolver, en primer lugar, porque los experimentos mencionados cuentan con controles que probablemente son irreprochables. Pero, además, los resultados registrados en animales privados de sueño no se corresponden con toda exactitud con los determinados por el síndrome de estrés.

La compleja realidad es que los animales privados de sueño mueren por un conjunto de causas mal definido, entre las que se mencionan la sepsis y el desajuste termorregulador y metabólico.

Sin embargo, en esta revisión se mostrará el paralelismo entre la privación de sueño y el denominado síndrome de fracaso multiorgánico (SFMO), relativamente bien conocido por la medicina de cuidados intensivos. Es preciso señalar, en primer lugar, que el SFMO es una entidad solamente descrita en la clínica humana y que no se han descrito buenos modelos experimentales para el mismo. Por esta razón, no cabe esperar que los resultados registrados en la rata puedan corresponderse con toda precisión con los conocidos en la clínica humana. No obstante, creemos que la magnitud de las coincidencias entre ambos puede permitir una mejor comprensión tanto de los efectos de la privación de sueño como del mismo SFMO.

El SFMO fue descrito en seres humanos en 1975 por Baue [39]. Aparece después de lesiones quirúrgicas o traumáticas graves. Se asocia con sepsis, *shock* séptico, *shock* hemorrágico y pancreatitis, y afecta simultánea o secuencialmente a diversos sistemas orgánicos. Tras la agresión inicial (que se recupera con el tratamiento) aparece un período de latencia generalmente interrumpido por la rápida aparición de una sepsis a los 7-14 días

del traumatismo y una afectación progresiva de diversos órganos y sistemas. No es fácil decidir criterios sobre la patología y el diagnóstico del SFMO porque muestra una gran variabilidad tanto etiológica como en sus manifestaciones clínicas. Se considera que el síndrome de distrés respiratorio del adulto es una manifestación cardinal del SFMO, pero de hecho no se ha alcanzado un acuerdo generalizado en su definición.

El SFMO suele caracterizarse por un fracaso respiratorio, al que sigue el fracaso de otros órganos en cascada: riñón, hígado, sistema cardiovascular, coagulación, sistema nervioso central, etc. El pulmón se afecta en casi el 100% de los casos y a éste le sigue el riñón. La sepsis se considera el primer factor desencadenante y es responsable de la mayor mortalidad, pero no es el único: puede haber necrosis tisular, politraumatismo o una reacción inflamatoria. El síndrome séptico es difícil de identificar por un hemocultivo positivo ya que sólo lo presentan alrededor de un 50% de los pacientes con SFMO a pesar de que en los análisis *post mortem* siempre se encuentra sepsis en diversos órganos y tejidos.

El fracaso de órganos con tejidos distintos, tanto anatómicamente como funcionalmente, sugiere una lesión celular común, aunque no parece probable que exista un mediador central que explique el SFMO. La cascada de mecanismos humorales y enzimáticos que se ponen en marcha ante una agresión son: la activación del complemento, la activación del factor Hageman (factor XII) de la coagulación y la liberación de mediadores. Todo esto conduce a la inflamación, que en principio es adaptativa, pero que si sobrepasa ciertos niveles queda incontrolada. Puede extenderse con la sobreactivación de células efectoras (neutrófilos, macrófagos, linfocitos) que lesionan el endotelio vascular. Además, se libera TNF, interleucinas, factor de activación de las plaquetas, histamina, radicales libres de O₂, leucotrienos, prostaglandinas, etc. Por todo esto, parece evidente una fuerte implicación del sistema inmune en el SFMO. Lo interesante es que muchos de los efectos de la privación de sueño tienen una gran similitud con los síntomas del SFMO. Los efectos de la privación de sueño fueron resumidos por Rechtschaffen et al en 1978 [38] en nueve puntos que se enumeran en la tabla II [40-48]. Cada uno de estos puntos se acompaña de un síntoma correspondiente al SFMO, con lo cual se puede apreciar la equivalencia entre ambas entidades.

De la enumeración mostrada en la tabla se observa con bas-

Tabla II. Comparación entre efectos de la privación de sueño y de síndrome de fracaso multiorgánico (SFMO).

Efectos de la privación de sueño	Consecuencias del SFMO
Las ratas privadas de sueño mueren entre 11 y 32 días después	El SFMO acaba con la muerte del paciente en un plazo breve [40]
Debilita y deja escuálidos a los animales. Bastante antes de la muerte, su pelaje toma un aspecto sucio y despeinado	Debilita y deja escuálidos a los pacientes, situación producida por lo que se ha denominado 'autocanibalismo' [41]
Aparecen lesiones ulcerativas e hiperqueratóticas en la piel de la cola y la superficie plantar. No se pudo resolver la patogénesis de estas lesiones	Frecuentemente se producen úlceras gástricas y necrosis hemorrágicas en diferentes órganos. Aunque la sepsis se considera el primer factor desencadenante y es responsable de una gran parte de la mortalidad en el SFMO, se cree que las lesiones no son producidas directamente por el agente patógeno, sino por la reacción del organismo infectado [42]
La ingesta de alimentos aumentó hasta situarse entre un 80-100 % por encima de la basal	El gasto energético se incrementa entre un 40-60% y las necesidades nutritivas crecen en la misma medida [43], aunque autores como Little et al [44] afirman que el gasto energético se duplica
A pesar del incremento de la ingesta, el peso se redujo cerca de un 20%. Esta pérdida no pudo explicarse como consecuencia de deshidratación, malabsorción o perturbaciones evidentes del metabolismo	Aparecen importantes pérdidas de peso en la segunda fase del SFMO, que ha recibido el nombre de fase flujo (<i>flow</i>), en la que se incrementa el metabolismo [45]
El gasto energético, medido a partir del valor calorífico de la ingesta, los cambios de peso y los residuos eliminados, se incrementa. El incremento se confirmó por calorimetría indirecta. Al final del tiempo de supervivencia, el gasto alcanzó niveles dobles del de los controles. Estos cambios no pudieron explicarse como consecuencia del aumento de energía necesario para mantener la vigilia, la actividad motora o la exposición al agua. El incremento energético también se apreció con el aumento de la frecuencia cardíaca durante el sueño no REM de las ratas privadas de sueño REM	Hay una fase de hipermetabolismo e hipercatabolismo que dura entre 7 y 10 días. Aumentan la glicólisis, la gluconeogénesis y la proteólisis muscular (autocanibalismo [45]). A la vez, disminuye la síntesis de proteínas. En esta fase aparecen signos de insuficiencia de otros. Esta es la fase previa al deterioro progresivo.
La temperatura corporal aumenta durante la primera fase del período de supervivencia, aunque más tarde se reduce	En la primera fase (fase Ebb, reflujo) se reduce el consumo de oxígeno, apareciendo vasoconstricción e hipotermia, con valores por debajo de 36 °C. Más tarde aparece hipertermia (fase flujo), con temperaturas superiores a 38 °C [46,47]
La norepinefrina plasmática aumenta	Hay liberación de ADH, PL, ACTH y GSH. Más tarde aumentan el cortisol, el glucagón, las catecolaminas y la insulina [48]. Si esta fase no se controla, el hipermetabolismo crece y se perpetúa
Se reduce la tiroxona (T4) y aumenta la relación T3/T4	No se han encontrado referencias directas al estado tiroideo. Sin embargo, tanto el hipermetabolismo como el aumento en el consumo de oxígeno, la taquicardia o los cambios en la termogénesis, son respuestas que inducen a pensar en una fuerte implicación de las hormonas del tiroides

tante claridad que si bien los resultados del SFMO y la privación de sueño no son idénticos, su similitud es notable. Incluso si se consideran las diferencias, es preciso comprender que ni en una ni en la otra se observan resultados constantes; al contrario, hay una variabilidad importante en los efectos de la privación de sueño y por supuesto, también varían las manifestaciones del SFMO en diferentes pacientes. Por otra parte, si existen algunas diferencias entre el SFMO y la privación de sueño, éstas pueden deberse a las diferencias entre la rata y el ser humano. Por razones evidentes, resulta difícil desarrollar un modelo animal del SFMO. Por esta razón, no podemos saber con precisión cuáles han de ser las diferencias entre el SFMO observado en seres

humanos y otro eventualmente producido en algún animal de laboratorio. En conjunto, tomando en cuenta las evidentes similitudes entre ambas situaciones, pueden extraerse dos conclusiones fundamentales:

- El SFMO es una situación de etiología poco específica, ya que puede ser ocasionado por una gran variedad de agresiones (politraumatismo, cirugía, sepsis, quemaduras, etc.). De la misma forma, los efectos registrados tras la privación de sueño tampoco son muy específicos y en consecuencia resulta difícil mantener que la causa de muerte de los animales sea realmente la falta de sueño. De otra manera, también habría que afirmar que la cirugía, por ejemplo, es la causa de la muerte por SFMO, lo cual es evidentemente falso.
- Parece difícil mantener, como afirman Rechtschaffen et al, que en base a los resultados de la privación experimental de sueño, su función se relaciona con la termorregulación. Los cambios en la termogénesis no son más que una de las manifestaciones del problema en el SFMO y probablemente en la privación de sueño. Una explicación fácil es que la fiebre inicial está causada probablemente por la sepsis, y la hipotermia posterior, por una insuficiencia termorreguladora que aparece a consecuencia del agotamiento.

CONCLUSIONES

Las evidencias obtenidas tanto en estudios realizados sobre seres humanos, como en animales, muestran que hay profundas interacciones entre el sueño y la función inmune. El problema tiene interés inmediato porque en la vida moderna cada vez hay más

personas obligadas a dormir menos horas de las que se consideran óptimas y, además, tienen que dormir fuera de las exigencias impuestas por el ritmo de luz/oscuridad. Se considera que esto determina un empeoramiento general de la calidad de la vida y la salud. Sin embargo, parece difícil mantener las hipótesis de partida ya que las perturbaciones del sueño determinan pocos cambios en el resultado final de las agresiones externas. Una prueba firme de una relación causal entre los problemas de sueño y la reducción en la capacidad de respuesta frente a las agresiones debería ponerse de manifiesto con estudios epidemiológicos. Aunque de forma periódica se publican estudios en los que se afirma que las personas que duermen un número de horas por encima o por debajo de la media presentan cambios en la esperanza de vida, estos resultados parecen difíciles de confirmar y se han discutido ampliamente [49]. Quizá no esté de más recordar que la existencia de correlaciones significativas en ningún modo es indicativa de una relación causa-efecto. Entre las causas determinantes de las influencias recíprocas entre el estado inmune y el sueño sobresale de forma clara el estrés: tanto los problemas de sueño como las agresiones son importantes fuentes de estrés y en algunos casos, como el del SFMO, el estrés adopta un cuadro de suma gravedad muy parecido al que se observa tras el insomnio crónico forzado en animales de experimentación. Por tanto, parece que no es el sueño el que modifica el estado inmune, ni tampoco un sistema inmune afectado tiene que ser el responsable de los trastornos del sueño. Estas consideraciones introducen importantes dudas en la idea, mantenida por algunos autores, de que una de las funciones específicas del sueño sea la del mantenimiento de las defensas inmunitarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999; 16: 581-622.
2. Ritchie AWS, Oswald I, Micklem HS. Circadian variation of lymphocyte subpopulations: a study with monoclonal antibodies. *Br Med J* 1983; 286: 1773-5.
3. Haus E, Lakatua D, Swoyer J, Sackett-Laundeen L. Chronobiology in haematology and immunology. *Am J Anatomy* 1983; 168: 467-517.
4. Angeli AG, Gatti G, Sartori ML. Chronobiological aspects of the neuroendocrine immune network. Regulation of human natural killer (NK) cells as a model. *Chronobiologia* 1992; 19: 93-100.
5. Haus E, Nicolau, GY, Lakatua D, Sackett-Laundeen L. Reference values for chronopharmacology. *Ann Rev Chronopharmacol* 1988; 4: 333-424.
6. Reinberg A, Schuller E, Clench J. Circadian and circannual rhythms of leukocytes, proteins, and immunoglobulins. In Smolensky MH, Reinberg A, McGovern JP, eds. *Recent advances in the chronobiology of allergy and immunology*. Oxford: Pergamon; 1979. p. 251-9.
7. BARRIGA C, Madrid JA, Terron MP, Rial RV, Cubero J, Paredes SD, et al. The pineal gland: functional connection between melatonin and immune system in birds. *Biogen Amin* 2004; 18: 147-76.
8. Kuci S, Becker J, Veit G, Handgretinger R, Attanasio A, Bruchelt G, et al. Circadian variations in the immunomodulatory role of the pineal gland. *Neuroendocrinol Lett* 1988; 10: 65-79.
9. Blom JMC, Gerber JM, Nelson R. Day length affects immune cell numbers in deer mice: interaction with age, sex, and prenatal photoperiod. *Am J Physiol* 1994; 267: 596-601.
10. Demas GE, Klein SL, Nelson RJ. Reproductive and immune responses to photoperiod and melatonin are linked in *Peromyscus* species. *J Comp Physiol A* 1996; 179: 819-25.
11. Demas GE, Klein SL, Nelson RJ. Reproductive and immune responses to photoperiod and melatonin are linked in *Peromyscus* species. *J Comp Physiol A* 1996; 179: 819-825.
12. Nelson RJ, Demas GE, Klein SL. Photoperiod mediation of seasonal breeding and immune function in rodents: a multifactorial approach. *Amer Zool* 1998; 38: 226-37.
13. Haldar C, Sing R, Guchhait P. Relationship between the annual rhythms in melatonin and immune system status in the tropical palm squirrel *Funambulus penanti*. *Chronobiol Int* 2001; 18: 61-9.
14. Depres-Brummer P, Bourin P, Pages N, Metzger G, Levi F. Persistent T lymphocyte rhythms despite suppressed circadian clock outputs in rats. *Am J Physiol* 1997; 273: 1899-997.
15. Rodríguez AB, Marchena JM, Gogales G, Durán J, Barriga C. Correlation between circadian rhythm of melatonin and the phagocytosis and superoxide anion levels in ring dove heterophils. *J Pineal Res* 1999; 26: 35-42.
16. Barriga C, Tabla R, Martín MI, Ortega E, Rodríguez AB. Circadian rhythm of melatonin, corticosterone and phagocytosis. Hormones as possible mediators. *J Pineal Res* 2001; 30: 180-7.
17. Barriga C, Martín MI, Ortega E, Rodríguez AB. Physiological concentrations of melatonin and corticosterone in stress and their relationship with phagocytic activity. *J Neuroendocrin* 2003; 15: 1-10.
18. Krueger JM, Majde JA. Cytokines and sleep. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 97-100.
19. Marshall L, Born J. Brain-immune interactions in sleep. *Int Rev Neurobiol* 2002; 52: 93-131.
20. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Frontiers Biosci* 2003; 8: 520-50.
21. Alam N, McGinty D, Imeri L. Effects of interleukin-1 beta on sleep and wake-related preoptic anterior hypothalamic neurons in unrestrained rats. *Sleep* 2001; 24: 59-65.
22. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 992: 9-20.
23. Larson SJ. Behavioral and motivational effects of immune-system activation. *J Gen Psychol* 2002; 129: 401-14.
24. Parmeggiani PL, Morrison AR. Alterations in autonomic functions during sleep. In Loewy AD, Spyer KM, eds. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 367-86.
25. Parmeggiani PL, Rabini C. Sleep and environmental temperature. *Arch Ital Biol* 1970; 108: 369-87.
26. Szymusiak R, Satinoff E. Maximal REM sleep time defines a narrower thermoneutral zone than does minimal metabolic rate. *Physiol Behav* 1981; 26: 687-90.
27. Parmeggiani PL. Regulation of physiological functions during sleep in mammals. *Experientia* 1982; 38: 1405-8.
28. Horne JA, Moore VJ. Sleep EEG effects on exercise with and without additional body cooling. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 33-8.

29. Horne JA, Reid AJ. Night time sleep EEG changes following body heating in a warm bath. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 154-7.
30. Horne JA, Shackell BS. Slow wave sleep elevations after body heating: proximity to sleep and effects of aspirin. *Sleep* 1987; 10: 382-92.
31. Jordan J, Montgomery I, Trinder J. The effect of afternoon body heating on body temperature and slow wave sleep. *Psychophysiology* 1990; 27: 560-6.
32. Karakan I, Wolf SM, Williams RL, Hirsch CJ, Webb WB. The effects of fever on sleep and dream patterns. *Psychosomatics* 1968; 9: 331-9.
33. Horne JA. Aspirin and non-febrile waking oral temperature in healthy men and women. Links with SWS changes? *Sleep* 1989; 12: 516-21.
34. Opp MR, Obal MJ, Cady AB. Interleukin-6 is pyrogenic but not somnogenic. *Physiol Behav* 1989; 45: 1069-72.
35. Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 295-307.
36. Irwin M, Clark C, Kennedy B, Christian-Gilllin J, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 365-72.
37. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Int Med* 2003; 254: 6.
38. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 1989; 12: 68-87.
39. Baue AE. Multiple, progressive or sequential systems failure. A syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975; 110: 779-81.
40. Ibáñez J. Síndrome de fracaso multiorgánico. Barcelona: MCR; 1992.
41. Barton R, Cerra FB. The hypermetabolism. Multiple organ failure syndrome. *Chest* 1989; 96: 1153-60.
42. Balk RA, Rone RC. The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin* 1989; 5: 1-8.
43. Bouffard Y, Viale G, Delafosse B, Annat G, Guillaume C, Motin J. Energy expenditure in the acute renal failure patient mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 1987; 13: 401-4.
44. Little RA, Campbell IT, Green CJ. Nutritional support in acute renal failure in the critically ill. In Bihari D, Neil G, eds. *Acute renal failure in the intensive therapy unit*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 771-9.
45. Cerra, FB, Siegel JH, Colman B. Septic auto-cannibalism, a failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg* 1980; 192: 570-4.
46. Sánchez JM. Soporte nutricional durante el fallo multiorgánico. In Ibáñez J, ed. *Síndrome de fracaso multiorgánico*. Barcelona: MCR; 1992. p. 63-78.
47. Murillo F, Muñoz MA, Domínguez JM, Maestre A. Fallo multiórgano y trauma. Prevención y tratamiento. In Ibáñez J, ed. *Síndrome de fracaso multiorgánico*. Barcelona: MCR; 1992. p. 91-100.
48. Opp MR, Toth LA. Neural-immune interactions in the regulation of sleep. *Front Biosci* 2003; 1: 768-79.
49. Irwin M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 503-12.

INTERRELACIONES ENTRE EL SUEÑO Y EL ESTADO INMUNE

Resumen. Introducción. *Se cree que el sueño ejerce efectos beneficiosos sobre el sistema inmune. También hay evidencias firmes de que el sueño y los ritmos circadianos determinan cambios en el estado del sistema inmune. Recíprocamente, cuando el sistema inmune está afectado por una agresión externa, el sueño sufre importantes modificaciones.* Desarrollo. *Se presentan algunos de los datos que soportan las observaciones anteriores. De estas interrelaciones algunos autores consideran que una de las funciones del sueño es mantener las defensas inmunes. Sin embargo, una gran parte de las interacciones entre sueño y sistema inmune puede estar determinada por el estrés que se produce, tanto cuando el sueño está perturbado, como cuando el organismo sufre una agresión que determina una activación de las defensas inmunitarias. Además, la evidencia epidemiológica muestra que la esperanza de vida sufre muy pocos cambios en las personas que duermen más o menos que la mayoría de la población.* Conclusión. *Parece probable que las interacciones entre el sueño y el estado inmune no sean más que reflejos de otros factores que, como el estrés, ejercen profundos efectos sobre ambos.* [REV NEUROL 2005; 40: 548-56]
Palabras clave. Estado inmune. Estrés. Ritmos circadianos. Sistema inmune. Sueño.

INTER-RELAÇÕES ENTRE O SONO E O ESTADO IMUNE

Resumo. Introdução. *Acredita-se que o sono exerce efeitos benéficos sobre o sistema imune. Também há provas concretas de que o sono e os ritmos circadianos determinam alterações no estado do sistema imune. Recíprocamente, quando o sistema imune é afetado por uma agressão externa, o sono sofre importantes modificações.* Desenvolvimento. *Apresentam-se alguns dos dados que apoiam as observações anteriores. Destas inter-relações alguns autores consideram que uma das funções do sono é manter as defesas imunes. Contudo, uma grande parte das interações entre o sono e o sistema imune pode ser determinada pelo stress que se produz, tanto quando o sono é perturbado, como quando o organismo sofre uma agressão que determina uma ativação das defesas imunitárias. Além disso, a evidência epidemiológica revela que a esperança de vida sofre muito poucas alterações nas pessoas que dormem mais ou menos que a maioria da população.* Conclusão. *Parece provável que as interações entre o sono e o estado imune não sejam mais que reflexos de outros factores que, como o stress, exercem efeitos profundos em ambos.* [REV NEUROL 2005; 40: 548-56]
Palavras chave. Estado imune. Ritmos circadianos. Sistema imune. Sono. Stress.