

Importancia del buen dormir en nuestros pacientes

Agustín González Cardozo, Vanesa Antonella Vera y Stella Maris Valiensi

RESUMEN

El sueño es una necesidad biológica.

Regula las funciones inmunitarias. Las funciones inmunológicas dependen de los ritmos circadianos y del sueño regular. Según estudios previos a la pandemia, la corta duración del sueño o privación de sueño, en la semana cercana a la vacunación, se asocia con respuestas más bajas de anticuerpos.

La privación de sueño da como resultado una función inmunológica más deficiente (es decir, actividad reducida de las células *natural killer*, producción de IL-2 suprimida) así como un aumento de los niveles circulantes de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α [factor de necrosis tumoral] y proteína C reactiva).

Los médicos deben ser conscientes de que muchas enfermedades que mencionamos en esta resumida actualización son comórbidas con alteraciones del sueño, y es importante, por ello, enseñar a los pacientes a mejorar su comportamiento con respecto al sueño y fomentar la educación sobre higiene del sueño.

Destacamos que, en el interrogatorio de cualquier especialidad médica, deben incorporarse preguntas sobre el “dormir”, dado que el sueño de buena calidad es fundamental en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades.

Palabras clave: inmunidad, privación de sueño, vacuna, enfermedades.

IMPORTANCE OF GOOD SLEEP IN OUR PATIENTS

ABSTRACT

Sleep is a biological necessity.

Regulates immune functions. Immune functions depend on circadian rhythms and regular sleep. According to studies prior to the pandemic, short duration of sleep or sleep deprivation, in the week leading up to vaccination, is associated with lower antibody responses to vaccination.

Sleep deprivation results in poorer immune function (i.e., reduced natural killer cell activity, suppressed IL-2 production) as well as increased circulating levels of inflammatory markers (IL-6, factor of tumor necrosis, C-reactive protein).

Clinicians should be aware that many illnesses, which we mention in this brief update, are comorbid with sleep disturbances and it is therefore important to teach patients to improve their sleep behavior and should encourage sleep hygiene education.

We emphasize that in the questioning of any medical specialty, questions about “sleep” should be incorporated, given that good quality sleep is essential in the prevention and treatment of various diseases.

Key words: immunity, sleep deprivation, vaccination, illnesses.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(2): 00-00.

El sueño es una necesidad biológica. Su adecuada duración y calidad ayudan a mantener la salud. No es una condición pasiva: el cerebro y el cuerpo están muy activos durante ese particular estado de comportamiento. Se puede caracterizar por una postura prototípica (generalmente en decúbito supino), un umbral de despertar aumentado, con una capacidad de respuesta reducida a los estímulos externos y una pérdida de la conciencia que, a diferencia del coma, se puede revertir fácilmente. Acorde con la edad, existen

distintas recomendaciones en cuanto al total de horas que se debe dormir; por ejemplo, la necesidad es menor en personas más añosas¹.

El sueño se regula homeostáticamente, lo que significa que aumenta en duración e intensidad después de un período prolongado sin dormir. Además, también el sueño es modulado por el ritmo circadiano. Este último es independiente de la vigilia previa. Este sistema es responsable de imponer y sincronizar un ritmo cercano a las 24 horas en varios comportamientos y funciones corporales, incluida la propensión a dormir o estar despierto a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Los componentes, homeostáticos y circadianos, constituyen los dos factores del llamado “modelo de dos procesos” que se describen para la regulación del sueño^{2,3}.

Está bien establecido que el sueño regula las funciones inmunitarias. Las funciones inmunológicas dependen de

los ritmos circadianos y del sueño regular. Ambos tienen un impacto en la magnitud de las respuestas inmunitarias después de la exposición antigénica. Se debe educar a los pacientes para que duerman lo suficiente después de recibir una vacuna, por ejemplo, para fortalecer la respuesta inmunitaria⁴. La corta duración del sueño o privación de sueño, en la semana cercana a la vacunación, se asocia con respuestas más bajas de anticuerpos, según estudios realizados en forma previa a la pandemia. La privación de sueño durante la noche posterior a la vacunación se asocia con niveles más bajos de anticuerpos y respuestas de células Th específicas. Tener un buen porcentaje de sueño lento profundo (N3) se asocia con respuestas de anticuerpos más altas⁵.

Los trabajadores nocturnos que mostraron una disminución en la etapa N3 y la duración del sueño REM, en estudios de polisomnografía, tuvieron un aumento de los mediadores inflamatorios (niveles de TNF- α e IL-6) y una respuesta humoral específica, débil a la vacunación, asociada con reducción de linfocitos T CD4 y células dendríticas plasmocitoides. Esto sugiere que la respuesta humoral a la vacunación puede verse afectada en individuos con restricción crónica del sueño y desalineación circadiana⁶. La duración adecuada del sueño puede mejorar la respuesta a procesos infecciosos y se asocia con un riesgo reducido de padecer enfermedades infectocontagiosas. La falta de sueño aumenta la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y parasitarias; por ejemplo, las duraciones de sueño más cortas se asocian con un aumento del resfriado común⁷.

Comúnmente, el sueño se considera un proceso restaurador, con influencias de apoyo sobre las funciones inmunitarias. Una pequeña pérdida de sueño altera los procesos moleculares que impulsan la activación inmunitaria celular e inducen citocinas inflamatorias y marcadores inflamatorios. Se ha demostrado que la privación de sueño da como resultado una función inmunológica más deficiente (es decir, actividad reducida de las células *natural killer*, producción de IL-2 suprimida) así como un aumento de los niveles circulantes de marcadores inflamatorios (IL-6, factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva). Existe una relación temporal entre la privación parcial del sueño y la alteración transitoria de la proliferación de mitógenos, la disminución de HLA-DR, la regulación positiva de CD14 y las variaciones en CD4 y CD8, lo que podría ser una posible explicación de la mayor susceptibilidad a infecciones⁸.

En esta época, la asociación entre la interrupción del sueño y una mayor vulnerabilidad a la infección por COVID-19 es un tema de gran relevancia clínica. En los pacientes con neumonía asociada con COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados no intensivos, varios factores, como la influencia disruptiva de la dificultad respiratoria, la medicación, el mayor estrés debido al aislamiento so-

cial y la falta de exposición adecuada a la luz ambiental, pueden ser fundamentales para interrumpir el ciclo de sueño/vigilia. Se ha defendido el potencial terapéutico de la melatonina para contrarrestar las consecuencias de la infección por COVID-19. La melatonina, administrada en el horario correcto y en dosis correcta, puede restaurar el patrón circadiano óptimo del ciclo sueño-vigilia y mejorar la condición clínica en la neumonía asociada con pacientes con COVID-19⁹. El sueño no solo afecta las funciones inmunológicas relacionadas con infecciones, sino también se asocia a varias otras patologías relacionadas con el sistema inmunológico. Por ejemplo, las alteraciones del sueño pueden aumentar las reacciones alérgicas y empeorar las respuestas inmunitarias, lo que indica que los pacientes con estas enfermedades, podrían beneficiarse con mejoras en el sueño. La deficiencia crónica de horas de sueño también aumenta el riesgo de desarrollar varias enfermedades, en las que la desregulación inmunitaria es común (p. ej., enfermedad cardiovascular, metabólica, autoinmune y enfermedades neurodegenerativas)^{10,11}. El sueño regula la función inmunológica de forma recíproca y puede afectar los parámetros que están directamente implicados en la respuesta inmunitaria. La falta de sueño se considera un factor causante de estrés y está asociada con una actividad inmunológica deteriorada. Provoca un aumento de las concentraciones de glucocorticoides al activar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal; esto puede dar lugar a una serie de trastornos asociados a la secreción prolongada o aumentada de estas hormonas¹². Los médicos deben ser conscientes de que muchas enfermedades son comórbidas con alteraciones del sueño y es importante, por ello, enseñar a los pacientes a mejorar su comportamiento con respecto al sueño y fomentar la educación sobre higiene del sueño (es decir, buenos hábitos de sueño)^{13,14}. La higiene del sueño se refiere al establecimiento de buenos hábitos personales de sueño. Es una terapia conductual no intrusiva, con la que se puede tratar el insomnio, mejorar la calidad del sueño y reducir la somnolencia diurna. Algunos de los puntos para tener en cuenta son los siguientes: horarios regulares, mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir, evitar comidas copiosas cerca de la hora de acostarse, limitar la ingesta de sustancias con efecto estimulante en horas de la tarde, reducir el tiempo de permanencia en la cama, evitar siestas largas durante el día, realizar ejercicio físico regular preferentemente en horas de la mañana, disminuir la exposición a pantallas durante la noche, repetir cada noche una rutina que ayude a prepararse mental y físicamente para ir a la cama, practicar rutinas de relajación antes de acostarse y no automedicarse para dormir¹⁵.

Los cambios en la sociedad y las necesidades de la industria han producido un impacto en los arreglos del horario de trabajo de forma que influyen indirectamente en los estilos de vida individuales y la calidad del sueño.

Las alteraciones del sueño han sido reconocidas como un problema importante de salud pública asociado con altos costos sociales¹⁶. Varios medicamentos pueden perturbar el sueño (p. ej., betabloqueantes, corticosteroides, analgésicos, antidepresivos), que deben ser considerados en las decisiones de tratamiento, sobre todo al evaluar las dosis y el suministro de estos, en horarios apropiados, para disminuir al mínimo los efectos perturbadores sobre el sueño. Por ejemplo: la acción de los glucocorticoides altera el sueño. Por un lado, se produciría activación de los receptores de glucocorticoides en el rafe dorsal, y, por otro lado, cambios en los niveles séricos de glucosa que afectarían el núcleo supraquiasmático, entre otros factores. En cuanto a las estatinas, se sabe menos, pero se supone que el poder cruzar la barrera hematoencefálica, podría provocar alteraciones del sueño. Al mismo tiempo, se produciría un efecto similar al producido por los esteroides: alteración de los niveles séricos de la glucosa¹⁷. También desde hace tiempo se conoce que la relación dolor-sueño es bidireccional: el dolor puede interrumpir el sueño y, a su vez, el sueño corto o perturbado, reduce los umbrales del dolor y aumenta el dolor espontáneo. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la mala calidad del sueño y la duración insuficiente del sueño son factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico. Además, existe una fuerte evidencia de que tener un sueño corto o alterado puede causar hiperalgesia (es decir, una mayor sensibilidad a la estimulación dolorosa) y el desarrollo o exacerbación de síntomas de dolor espontáneo (p. ej., dolor muscular, dolor de cabeza). Dormir poco afecta a varios sistemas que se sabe que influyen en el procesamiento nociceptivo, incluidos los sistemas opioide, monoaminérgico, orexinérgico, inmunológico, melatonina y endocannabinoide; el eje hipotálamo-pituitario-adrenal; y la señalización de adenosina y óxido nítrico, entre otros. El dolor posoperatorio es un desafío importante para la atención de la salud. Las alteraciones del sueño, antes y después de la cirugía, se han asociado con un posoperatorio prolongado, tiempo de recuperación prolongada y aumento del dolor. Por lo tanto, el manejo del sueño preoperatorio y posoperatorio

probablemente reduzca el dolor posoperatorio y acelere la recuperación del paciente^{18,19}.

La pérdida de sueño afecta la cognición. La hipótesis de la “homeostasis sináptica” propone que el sueño es el “precio que paga el cerebro por la plasticidad”. Durante un episodio de vigilia aumentan las necesidades celulares de energía y suministros. Durante el sueño, la actividad espontánea re-normaliza la fuerza sináptica, restaura la homeostasis celular y fortalece las conexiones en todo el cerebro para consolidar el aprendizaje. La selección descendente de sinapsis dependiente de la actividad también puede explicar los beneficios del sueño en la adquisición, consolidación e integración de la memoria²⁰.

El sueño desempeña un papel crucial en la estabilización e integración de la memoria. La privación del sueño conduce a deficiencias durante la codificación, como en la consolidación y recuperación de recuerdos/memoria declarativa. La capacidad de codificar nuevos recuerdos es lo que mayormente se afecta con la pérdida total o parcial de sueño, mientras que los mecanismos de recuperación no se ven relativamente afectados^{21,22}.

Distintos estudios han demostrado que las personas privadas de sueño tenían más probabilidades de incorporar “información engañosa” que las personas bien descansadas²³. Los trastornos del sueño están asociados con ansiedad, depresión y comportamiento suicida²⁴. Las anomalías del sueño son un factor de riesgo independiente de ideación suicida, intentos de suicidio y muerte por suicidio. El abordaje de los trastornos del sueño es siempre vital, dado que un adecuado sueño reduce los síntomas de trastornos psiquiátricos. Reconocer y tratar el insomnio es especialmente importante durante momentos estresantes como la pandemia por COVID-19 porque puede reducir significativamente los suicidios, no solo entre los pacientes psiquiátricos sino también entre las personas sin patologías asociadas.

Destacamos que, en el interrogatorio de cualquier especialidad médica, deberían incorporarse preguntas sobre el “dormir”, dado que el sueño de buena calidad es fundamental en la prevención y el tratamiento de enfermedades.

REFERENCIAS

1. National Sleep Foundation. National Sleep Foundation recommends new sleep times [Internet]. Seattle, WA: NSF; 2015 [citado 2021 enero 12]. Disponible en: http://www.sleephealthjournal.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/sleh/NSF_press_release_on_new_sleep_durations_2-2-15.pdf.
2. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999;14(6):557-568.
3. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-143.
4. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325-1380.
5. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00084-18.
6. Ruiz FS, Rosa DS, Zimberg IZ, et al. Night shift work and immune response to the meningococcal conjugate vaccine in healthy workers: a proof of concept study. *Sleep Med*. 2020;75:263-275.
7. Wilder-Smith A, Mustafa FB, Earnest A, et al. Impact of partial sleep deprivation on immune markers. *Sleep Med*. 2013;14(10):1031-1034.
8. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquez-Moctezuma J, et al. The bidirectional relationship between sleep and immunity against infections. *J Immunol Res*. 2015;2015:678164.
9. Brusco LI, Cruz P, Cangas AV, et al. Efficacy of melatonin in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia and sleep dysregulation. *Melatonin Res*. 2021;4(1): 173-188.
10. Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(5):351-362.
11. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-119.
12. De Lorenzo BHP, Novaes E Brito RR, Duarte Palma B. Chronic sleep restriction impairs the antitumor immune response in mice. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(2):59-67.
13. Chen PH, Kuo HY, Chueh KH. Sleep hygiene education: efficacy on sleep quality in working women. *J Nurs Res*. 2010;18(4):283-289.
14. Hauri PJ, ed. Case studies in insomnia. Boston: Springer; 1991. (Critical Issues in Psychiatry).
15. Valiensi SM, Garay A. Recomendaciones para mejorar su sueño durante la cuarentena por pandemia COVID 19. [Buenos Aires]: Asociación Argentina de Medicina del Sueño; 2020.
16. Cramer S, Espie CA. Waking up to the health benefits of sleep. London: Royal Society for Public Health: University of Oxford; 2016.
17. Szmyd B, Rogut M, Białasiewicz P, et al. The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101380.
18. Haack M, Simpson N, Sethna N, et al. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205-216..
19. Whibley D, AlKandari N, Kristensen K, et al. Sleep and pain: a systematic review of studies of mediation. *Clin J Pain*. 2019;35(6):544-558.
20. Tsononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.
21. Cousins JN, Fernández G. The impact of sleep deprivation on declarative memory. *Prog Brain Res*. 2019;246:27-53.
22. Cousins JN, Sasmita K, Chee MW. Memory encoding is impaired after multiple nights of partial sleep restriction. *J Sleep Res*. 2018;27(1):138-145.
23. Lo JC, Chong PL, Chee MW. Sleep deprivation increases formation of false memory. *J Sleep Res*. 2016; 25(6): 673-682.
24. Riemann D, Krone LB, Wulff K, et al. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):74-89.