

Carlos Javier Martínez-Magaña y Janet Murbartián

Trastornos de sueño y sensibilidad al dolor

Pese a la importancia biológica del sueño, millones de personas alrededor del mundo no duermen lo suficiente, lo que se asocia a múltiples problemas de salud. En este trabajo se describe la relación entre la falta del sueño y la hipersensibilidad al dolor, así como una revisión de los posibles mecanismos involucrados en este fenómeno.

El sueño y el dolor, dos procesos fundamentales en la supervivencia

Dormir es una necesidad básica y apremiante. Cuando no la satisfacemos cabalmente experimentamos malestar general e irritabilidad. ¿Por qué dormimos? ¿Por qué destinamos más de un tercio de nuestra vida a este estado de aparente quietud? ¿Qué importancia tiene dormir para nuestra salud? A pesar de que la ciencia lleva alrededor de un siglo estudiando formalmente el sueño, nuestro conocimiento actual acerca de este proceso fisiológico aún no tiene respuestas completas para tales preguntas.

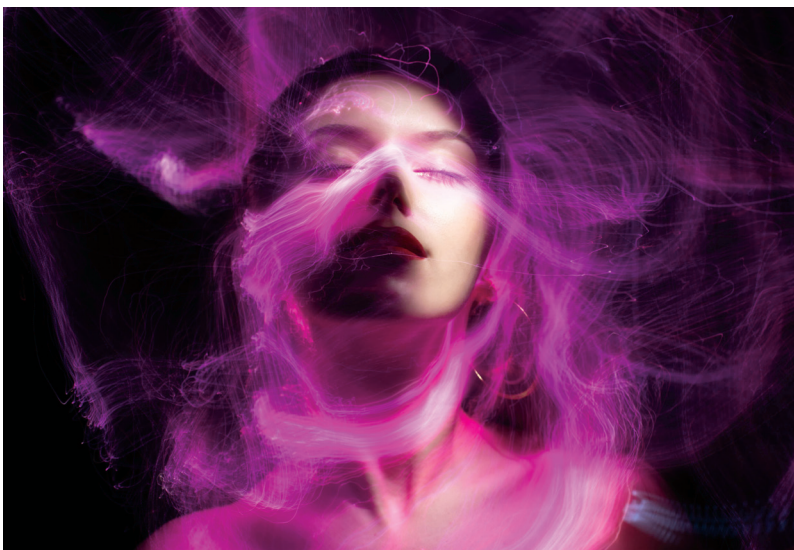
El sueño se define como un estado de descanso en el que se reduce de manera reversible nuestra capacidad de percibir y responder a los estímulos del entorno, y cesa la mayoría de nuestra actividad física. Aunque con diferencias en los patrones de sueño-vigilia, el sueño se presenta en todos los mamíferos y otros grupos de vertebrados tal cual lo experimentamos los humanos, mientras que estados de reposo análogos se han identificado incluso en artrópodos y moluscos. Esto sugiere que el sueño surgió hace millones de años y que la evolución lo ha conservado en todo el reino animal como una función necesaria para la supervivencia. El sueño contribuye al mantenimiento de nuestra salud: permite al cuerpo restablecer su funcionamiento después de un periodo de vigilia, optimiza el resguardo y la utilización de energía en nuestras células, promueve la depuración de metabolitos (desechos celulares), contribuye a regular la secreción de varias hormonas, modula las respuestas de nuestro sistema inmunológico y mantiene nuestro sistema nervioso en condiciones de ejecutar tareas complejas, como el aprendizaje y la consolidación de la memoria.

Por cientos de años se creyó que el sueño era un estado homogéneo de inactividad física y cerebral. Sin embargo, Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinsky (1953),



fisiólogos de la Universidad de Chicago, lo caracterizaron como un proceso dinámico con dos grandes etapas: el sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no MOR), y el sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR). Durante el sueño no MOR, el cerebro, los músculos esqueléticos y otros órganos del cuerpo, como el corazón y el aparato respiratorio, disminuyen paulatinamente su actividad hasta llegar a un estado conocido como sueño de ondas lentas o sueño profundo. Durante el sueño MOR, en cambio, la mayoría de nuestros músculos esqueléticos presentan una máxima relajación (atónía muscular), pero en los músculos extraoculares se manifiestan patrones de contracción-relajación a gran velocidad; además, la actividad del cerebro se intensifica hasta asemejarse a la observada en el estado de vigilia, por lo cual esta etapa también se conoce como sueño paradójico.

Durante una noche típica de descanso, las etapas de sueño no MOR y MOR se alternan hasta completarse unos 4 o 5 ciclos en personas adultas. El tiempo necesario para cubrir nuestros requerimientos de sueño se modifica a lo largo de la vida. Según la National Sleep Foundation de Estados Unidos, los bebés necesitan dormir de 12 a 17 h al día; los niños de 1 a 5 años, de 12 a 13 h; niños de 6 a 13 años, de 9 a 11 h; adolescentes hasta los 17 años, entre 8.5 y 9.5 h; los adultos entre 7 y 9 h, y las personas mayores a 65 años requieren dormir entre 7 y 8 horas.



Por su parte, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, generada por un daño o amenaza de daño a nuestro organismo. El dolor es resultado de un proceso neurobiológico llamado nocicepción, el cual es una modalidad sensorial que nos permite detectar y responder oportunamente ante agentes del entorno que pueden lesionarnos. La detección de estímulos nocivos se lleva a cabo a través de neuronas especializadas denominadas nociceptores. Estas neuronas detectan estímulos de alta intensidad, ya sea de tipo mecánico, térmico o químico, y los codifican como impulsos nerviosos que transmiten a neuronas de segundo orden localizadas en la región dorsal de la médula espinal. Las neuronas espinales envían la información a varias regiones del sistema nervioso central y es en nuestro cerebro donde se genera la sensación de dolor, se cualifican sus características –como el origen e intensidad– y se le incorpora un componente emocional de aversión, angustia y miedo. De hecho, el dolor es una sensación compleja y altamente subjetiva; es decir, cada individuo lo experimenta de una forma peculiar y única.


La capacidad de experimentar dolor, así como el sueño, contribuye a proteger nuestra integridad y promover la supervivencia. Cuando nuestro sistema nociceptivo detecta estímulos nocivos se experimenta un dolor rápido y transitorio denominado dolor nociceptivo, que se acompaña de respuestas motoras involuntarias (reflejos) para evitar o minimizar el daño. Si el estímulo nocivo provoca un daño en nuestros tejidos, se genera el dolor de tipo inflamatorio, en el que las células lesionadas y las de nuestro sistema inmune secretan mediadores químicos que propician su reparación, pero que también estimulan a los nociceptores. El dolor inflamatorio tiene una función protectora, ya que el dolor en una zona lesionada provoca conductas de resguardo y protección que favorecen la recuperación.

Sin embargo, el dolor no siempre tiene una función protectora. En ocasiones, su duración puede prolongarse anormalmente (dolor crónico) y convertirse en una enfermedad debilitante que demerita la calidad de vida de quienes la padecen. El dolor patológico se manifiesta como hipersensibilidad a



estímulos dañinos (hiperalgesia), o incluso puede aparecer ante la aplicación de estímulos inofensivos (alodinia). Un ejemplo de ello es el dolor neuropático, el cual surge tras una lesión traumática o enfermedad que afecta el funcionamiento de las áreas del sistema nervioso implicadas en el procesamiento del dolor. Existe también un conjunto de síndromes dolorosos denominados *dolor disfuncional*, en los cuales no hay un daño o proceso inflamatorio evidente. La fibromialgia, el dolor asociado al síndrome de intestino irritable, el dolor inducido por estrés crónico y el inducido por la pérdida de sueño son ejemplos de dolor disfuncional.

 **Trastornos de sueño e hipersensibilidad al dolor:**
 **una dupla tortuosa**

 A pesar de la importancia biológica del sueño, la mayoría de las personas no duermen el tiempo nece-

sario debido a que nuestro ritmo de vida es cada vez más acelerado. Dormir poco con regularidad, o la presencia de trastornos de sueño (como el insomnio o el sueño fragmentado) puede acumular una *deuda de sueño* difícil de resolver y que, a largo plazo, afecta la salud. Observaciones clínicas y varios trabajos de investigación sugieren que el sueño insuficiente en humanos está relacionado con problemas de salud como deterioro cognitivo (disminución de la capacidad de atención, razonamiento y aprendizaje), obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y diabetes, así como una mayor probabilidad de sufrir accidentes de tránsito o laborales (Grandner, 2017).

Se reconoce que existe una relación bidireccional y recíproca entre el sueño y el dolor; esto es, el sueño y el dolor son fenómenos que se afectan mutuamente. Experimentar dolor crónico suele dificultar la conciliación del sueño, modificar su arquitectura (la duración y la alternancia ordenada entre sus

fases), o interrumpir su continuidad. Por otra parte, las alteraciones del sueño tienen una prevalencia alta en pacientes que sufren dolor crónico. En estos casos, la mala calidad de sueño agrava la percepción del dolor, mientras que el aumento en la severidad del dolor provoca una mayor dificultad para dormir; una especie de bola de nieve en que se perpetúan y amplifican el dolor y la falta de sueño. Recientemente ha surgido la hipótesis de que la falta de sueño puede ser en sí misma un detonante para el desarrollo de dolor de tipo disfuncional. Varios estudios llevados a cabo en humanos sanos muestran que la privación de sueño, incluso durante una sola noche, es suficiente para inducir un estado transitorio de hipersensibilidad ante estímulos nocivos mecánicos y térmicos (Haack *et al.*, 2020; Kourbanova *et al.*, 2022). De manera paralela, los estudios de privación total o restricción parcial de sueño en modelos animales han mostrado que la interrupción del sueño reduce los umbrales al dolor en roedores (Alexandre *et al.*, 2017).

■ **Mecanismos implicados en la hipersensibilidad al dolor por falta de sueño**

■ A la fecha no se conocen del todo los mecanismos implicados en el desarrollo de hipersensibilidad al dolor provocada por falta de sueño; sin embargo, en los últimos años se han generado evidencias que comienzan a aclarar nuestro entendimiento de este fenómeno.

En condiciones fisiológicas, los nociceptores se activan únicamente por estímulos de alta intensidad, lo que nos permite realizar actividades cotidianas sin experimentar dolor. Sin embargo, bajo algunas condiciones los nociceptores se activan con estímulos de menor intensidad (se reduce su umbral de activación) debido a un fenómeno conocido como *sensibilización periférica*. La sensibilización periférica se favorece cuando los nociceptores se exponen a moléculas secretadas por células del sistema inmune. Durante la pérdida de sueño aumenta el número de células circulantes del sistema inmune, como los neutrófilos y monocitos. A su vez, estas células sintetizan y secretan unas proteínas llamadas citocinas

proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-8), que en su conjunto sensibilizan los nociceptores y por consiguiente aumenta la sensibilidad al dolor.

La información nociceptiva que se transmite de los nociceptores a las neuronas espinales está expuesta a sistemas de modulación que pueden ser tanto inhibidores (que limitan o atenúan la transmisión de información en estas sinapsis), como excitadores (que facilitan la transmisión nociceptiva). Sin embargo, en ciertas condiciones, esta modulación se altera y se genera un fenómeno denominado *sensibilización central*. En este caso, las neuronas espinales reducen su umbral de activación y por lo tanto generan respuestas de mayor intensidad y duración en respuesta a la información nociceptiva recibida desde los nociceptores. Parte de esa sensibilización central está generada por la actividad de células gliales (microglía y astrocitos). Se ha observado que la falta de sueño promueve la actividad de estas células gliales, las cuales aumentan la secreción de mediadores proinflamatorios y promotores del dolor, como las interleucinas IL-1 β , IL-6, y TNF α ; es decir, la falta de sueño produce un estado de *neuroinflamación* que contribuye a aumentar la excitabilidad de neuronas implicadas en la transmisión nociceptiva a nivel espinal.

La falta del sueño afecta también el funcionamiento de varios sistemas de neurotransmisión implicados en la modulación del dolor a nivel de la médula espinal. Por ejemplo, la falta de sueño reduce la disponibilidad de receptores para opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfinas), sustancias que nuestro sistema nervioso produce de forma natural y que atenúan la transmisión de información nociceptiva a nivel espinal. En concordancia con lo anterior, se ha reportado que, tras una sola noche de privación del sueño en humanos y roedores, hay una pérdida de la eficacia analgésica de la morfina, analgésico que actúa al unirse a receptores opioides, pero que, en este caso, resulta ineficaz para combatir el dolor provocado por la falta de sueño.

Se ha descrito también que algunas regiones cerebrales están implicadas en la hipersensibilidad do-

lorosa inducida por la pérdida de sueño, como el núcleo accumbens, que forma parte del sistema mesolímbico. En condiciones fisiológicas, la estimulación dolorosa aumenta la actividad de varios grupos neuronales del núcleo accumbens, lo que se asocia a la experiencia de aversión y a la inhibición de las sensaciones placenteras o recompensantes cuando experimentamos dolor. La pérdida de sueño conduce a un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas del núcleo accumbens y, con ello, aumenta el componente emocional de aversión que acompaña al dolor. Se ha identificado que la adenosina (un neuromediador que se acumula en el cerebro durante la vigilia y que promueve el sueño) favorece la actividad de las neuronas del núcleo accumbens, mientras que los fármacos que bloquean los receptores de adenosina—como la cafeína, tradicionalmente utilizada como promotor de la vigilia—reducen la hipersensibilidad al dolor inducida por privación de sueño en modelos animales.

Finalmente, otro fenómeno que podría contribuir al desarrollo de dolor inducido por falta de sueño son las alteraciones que sufre la barrera hematoencefálica cuando no dormimos lo suficiente. La barrera hematoencefálica regula el tránsito de moléculas entre la sangre y el sistema nervioso, protegiéndolo de agentes patógenos y sustancias potencialmente tóxicas para las neuronas. Se ha reportado que la restricción de sueño afecta la integridad de la barrera hematoencefálica, aumentando su permeabilidad y, con ello, el riesgo de que agentes químicos potencialmente dañinos y promotores del dolor se acumulen en el sistema nervioso.

Notas finales

■ Investigar y comprender los mecanismos que subyacen a esta compleja relación entre el sueño y el dolor es la clave para diseñar estrategias de prevención y tratamientos efectivos para el manejo clínico de los pacientes afectados por algún trastorno de sueño

y para evitar el desarrollo de dolor crónico. El conocimiento emanado de este campo de estudio debe difundirse para generar conciencia en la población sobre la importancia de cuidar nuestros hábitos del sueño en el mantenimiento de nuestra salud.

Carlos Javier Martínez-Magaña

Laboratorio de Neuroinflamación y Dolor del Departamento de Farmacobiología, Cinvestav sede Sur.

javier.magana@cinvestav.mx

Janet Murbartián

Laboratorio de Neuroinflamación y Dolor del Departamento de Farmacobiología, Cinvestav sede Sur.

murbartian@cinvestav.mx

Referencias específicas

- Alexandre, C. *et al.* (2017), “Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice”, *Nature Medicine*, 23:768-774.
- Aserinsky E. y N. Kleitman (1953), “Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep”, *Science*, 118:273-274.
- Grandner, M. (2017), “Sleep, Health, and Society”, *Sleep Medicine Clinics*, 12(1):1-22.
- Haack, M. *et al.* (2020), “Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications”, *Neuropsychopharmacology*, 45:205-216.
- Hambrecht-Wiedbusch, V. *et al.* (2017), “Preemptive caffeine administration blocks the increase in post-operative pain caused by previous sleep loss in the rat: a potential role for preoptic adenosine A(2A) receptors in sleep-pain interactions”, *Sleep*, 40(9):zxx116.
- Kourbanova, K. *et al.* (2022), “Effect of sleep loss on pain, new conceptual and mechanistic avenues”, *Frontiers in Neuroscience*, 16:1009902.
- Medina-Flores, F. *et al.* (2020), “Sleep loss disrupts pericyte-brain endothelial cell interactions impairing blood-brain barrier function”, *Brain, Behavior and Immunity*, 89:118-132.