

Elucubraciones sobre las posibles causas del insomnio en lactantes.

Jaime Quevedo Caicedo, M.D.*

INTRODUCCION

Los trastornos del sueño en la infancia parecen ser eventos comunes en 20 a 30% de los niños¹⁻³. Según Guilleminault⁴ 10% de los niños, después del primer año de vida "siguen presentando gran dificultad para dormirse o para dormir en forma continua durante toda la noche". Este tipo de conducta ya había sido descrita desde hace más de cuatro décadas en niños con antecedentes de anoxia prenatal, natal y postnatal. Esta sintomatología la hemos observado en niños de alto riesgo perinatal⁵. Posteriormente en un estudio comparativo con niños "sanos" y sin antecedentes de riesgo perinatal observamos que esta conducta es casi privativa de los niños con antecedentes de asfixia perinatal⁶. Existen sin embargo, teorías diferentes sobre la etiología de estos trastornos, que atribuyen el problema a un mal manejo del sueño del niño por parte de los padres y consideran que esta sintomatología es el primer indicio de un conflicto emocional que podría estar motivado por "una madre ambivalente que no discrimina entre sus sentimientos positivos hacia su hijo, de sus sentimientos de resentimiento y frustración"; pero también se puede deber a la activa presencia de situaciones de gran ansiedad, o producidas por la ausencia materna a causa de trabajo o por el retorno al colegio, etc.⁷.

En los últimos años se ha acumulado un número sustancial de lactantes menores de 2 años cuya principal sintomatología es la alteración del ciclo del sueño, una notoria reducción del tiempo invertido en dormir y despertadas frecuentes con disomnias similares a las descritas para niños mayores o adultos⁸. Estos hechos hacen pensar que el síntoma "trastorno del sueño" es de gran importancia en la sintomatología infantil^{6,7}. Los avances en las neurociencias en la última década han permitido confirmar la participación cerebral en funciones muy complejas; es factible por tanto elucubrar sobre las posibles causas del síntoma "insomnio en lactantes".

Organización del sueño en los primeros meses de vida

Las características del sueño en el recién nacido, prematuro o a término, son bien conocidas por todas las personas que tienen hijos o hermanos pequeños. La determinación científica de esas características sólo se empezó a definir en los últimos años a raíz de los trabajos de Parmelee⁹ y Dreyfus Brisac¹⁰. La investigación ha continuado en forma muy activa en los últimos años^{11,12}. Estudios como éstos han permitido confirmar lo que las madres relatan en las consultas pediátricas: "que el recién nacido en los primeros meses de la vida duerme durante períodos cortos de tres o cuatro horas, tanto en el día como en la noche, y despierta durante períodos más cortos, durante los cuales se le limpia y se le da de comer. A medida que avanzan los meses, las despertadas en horas de la noche van disminuyendo hasta que alrededor de los cuatro meses el bebé duerme la mayor parte de la noche; de allí en adelante, las siestas diurnas se van acortando progresivamente para desaparecer alrededor de los 3 ó 4 años".

Con el advenimiento de los modernos sistemas poligráficos ha sido posible hacer registros de sueño de niños durante largos períodos de su sueño nocturno^{11,12}. De hecho, se ha comprobado que la alternación vigilia-sueño tiene un ritmo a través del día, de 4 horas aproximadamente, después del nacimiento, que poco a poco se va adaptando a un ritmo circadiano hacia las 11-12 semanas¹¹. La duración del sueño va aumentando con la edad (de 67% del total del tiempo registrado a las 4-5 semanas, a 88% a las 27-30 semanas¹¹; simultáneamente se demuestra una reducción sustancial de las despertadas en horas de la noche, hacia las 21-22 semanas de vida (Gráficas 1 y 2).

Los ciclos electroencefalográficos del sueño han sido caracterizados ampliamente. El cambio ontogenético más notable en la arquitectura del sueño está relacionado con la cantidad de sueño MOR (movimientos oculares rápidos). La necesidad biológica del sueño MOR aparentemente empieza en el útero. En el prematuro de 30 semanas de gestación ocupa aproximadamente 80% de la cantidad total del tiempo invertido en

* Profesor asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

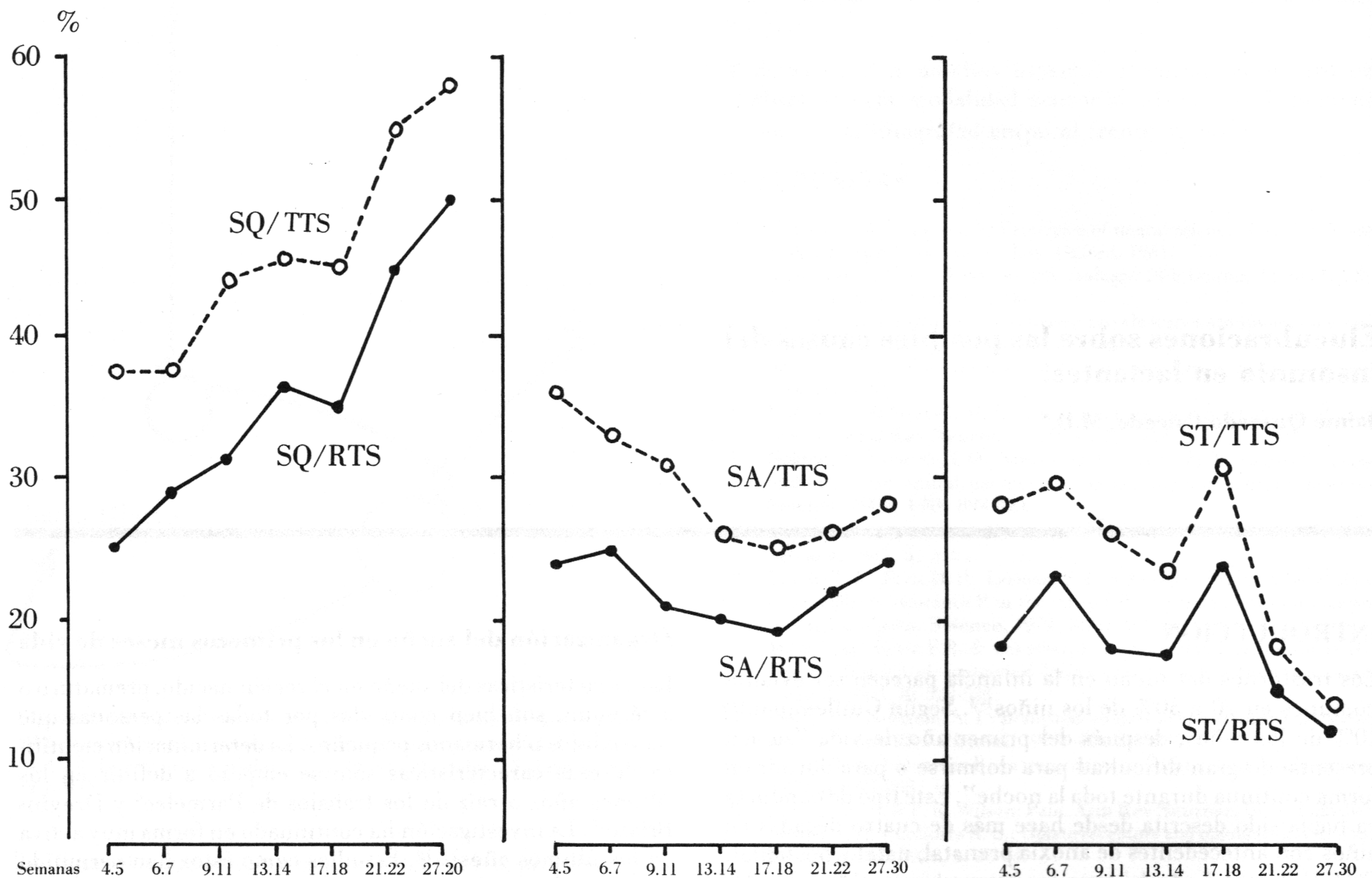


Figura 1. Evolución de los ciclos del sueño en función de la edad. La cantidad de sueño quieto (SQ), sueño activo (SA) y sueño transeccional (ST) se calcularon en relación con el registro total de sueño (RTS) y el tiempo total de sueño (TTS). Tomado de Navelet, y et al¹¹.

dormir. A las 38 semanas ha disminuido a 60-65% y en el recién nacido a término a 50%. A la edad de 2 años declina a 30-35% y se estabiliza en 25% a los 10 años de edad¹³. La cantidad absoluta de sueño MOR entonces disminuye de unas 8 horas, en el recién nacido a término, a un promedio de 1.50-1.75 horas al empezar la pubertad.

Se dice por esto que el sueño MOR es tan necesario para el desarrollo cerebral como los ejercicios físicos para el desarrollo muscular. Durante el sueño MOR se produce una profunda inhibición de todos los músculos del cuerpo, con excepción de los músculos oculares y los del oído medio. A pesar de la pérdida casi total de tono muscular la actividad cortical es muy similar a la que produce el cerebro en momentos de concentración y de vigilia. Durante esta fase se producen movimientos rápidos de los ojos y descargas fásicas de los músculos del ojo y de los oídos. En animales se han registrado descargas eléctricas a nivel de la protuberancia, núcleos oculomotores, el núcleo geniculado lateral del tálamo y en las cortezas visuales. Estas descargas conocidas como "espigas PGO occipitales" aparentemente representan un mecanismo disparador primario de los movimientos oculares¹³.

Centros cerebrales del sueño

La organización del ciclo diurno-nocturno (circadiano) del sueño parece que está desencadenado en alguna parte del

cerebro. La regulación temporal de la actividad sueño-vigilia parece que se debe a la actividad de dos pequeñísimas estructuras llamadas los núcleos supraquiasmáticos, localizadas en el hipotálamo, muy cerca al sitio de cruce de los nervios ópticos, que ya fue descrito en seres humanos^{14,15}. Las células de estos núcleos disparan ante los cambios de intensidad de los estímulos de la luz que llegan a través de la retina. Estos núcleos están unidos a la habénula y a la pineal a través del tracto o estría medular talámica.

Parece que es ampliamente aceptado que, en conexión con la regulación del sueño y la vigilia, también intervienen dos subsistemas del SNC: la sustancia activante reticular y un sistema hipnagógico localizado en el área del tegmento protuberancial¹⁶. Los estímulos sensoriales, la ansiedad, el estrés, etc, activan la formación reticular que a su vez activa la corteza cerebral (mecanismos del arousal)^{13,17}. La zona inhibitoria de la sustancia activante reticular recibe estímulos corticales excitatorios que inhiben las motoneuronas del asta anterior de la médula. La estimulación sensorial periférica excita la zona reticular excitatoria y activa las motoneuronas espinales^{13,18}. En consecuencia la activación o la inhibición de estas estructuras podría imponer ciertos límites a la iniciación del sueño o a la duración de la vigilia.

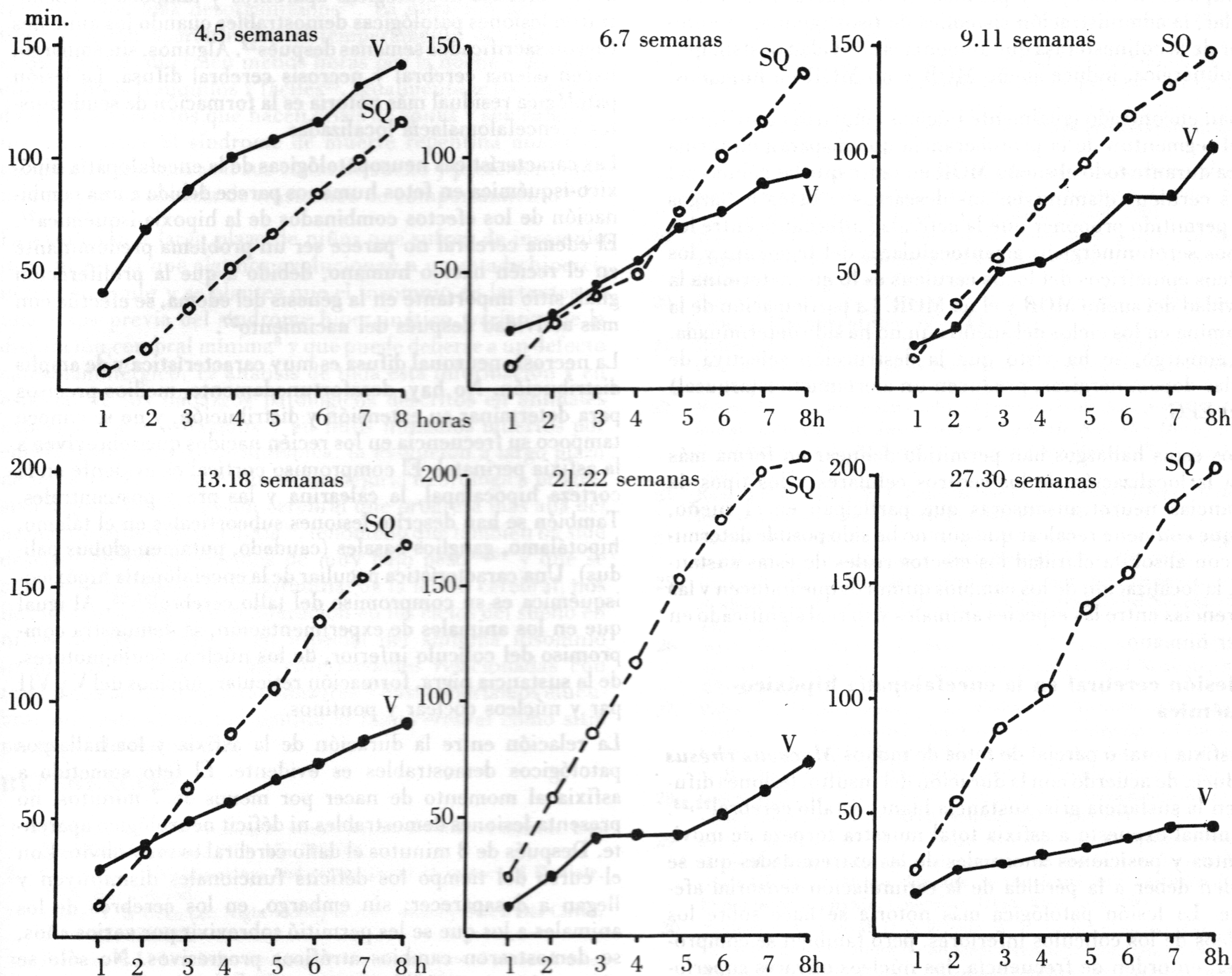


Figura 2. Evolución de los periodos de vigilia (V) y de sueño quieto (SQ) en función de la edad. Distribución horaria acumulada en un período nocturno de 8 horas, para 6 grupos de edad. Tomado de Navelet, Y. et al¹¹.

Sustancias que intervienen en el sueño

La destrucción selectiva de los núcleos del raquí o la inhibición selectiva de la serotonina mediante la inhibición de su biosíntesis con la paraclorofenil-alanina, suprimen el sueño, en forma proporcional a la duración de su actividad o a la extensión de la lesión. La administración de 5-hidroxy-triptófano, un precursor de la serotonina, en los ventrículos cerebrales induce sueño. El insomnio inducido por la paraclorofenilalanina se revierte inyectando 5-hidroxytriptófano^{13,19}. Sin embargo, vale la pena anotar que a pesar de los niveles bajos de serotonina el insomnio inducido por la paraclorofenilalanina, eventualmente se recupera. En el mico, aún con dosis altas de paraclorofenilalanina, se produce solamente una disminución selectiva y marcada del sueño no MOR y en la cantidad total de sueño¹⁹.

También se ha demostrado que las neuronas del raquí participan en otros aspectos del sueño y la vigilia. Se ha visto que

grupos de neuronas serotoninérgicas disparan a máxima velocidad al momento de despertarse y que reducen drásticamente sus descargas durante el sueño MOR. Estos hechos con relación a la serotonina hacen pensar que deben existir otras sustancias que participan en el sueño y la vigilia. La epinefrina y la nor-epinefrina parecen estar implicadas en este proceso. Cuando se inyecta epinefrina en los ventrículos laterales se produce un "estupor inmóvil" con analgesia durante el cual los ojos permanecen abiertos y el electroencefalograma (EEG) muestra la desincronización característica del estado de alerta, un poco similar a lo que se observa en el sueño MOR^{19,20}.

Las lesiones del locus ceruleus en ambos lados producen supresión total de la inhibición tónica del tono muscular en tanto que los componentes tásicos (movimientos oculares y descargas PGO) aumentan en forma significativa¹⁹. La inyección directa de carbachol en la protuberancia, un agonista de la

norepinefrina, induce desincronización cortical, movimientos rápidos de los ojos y parálisis en los gatos¹³. En forma similar, la administración sistémica de fisostigmina, un inhibidor de la colinesterasa que aumenta la actividad postsináptica colinérgica, induce sueño MOR y no MOR en humanos.

Se han encontrado igualmente núcleos celulares colinérgicos en el tegmento de la protuberancia que disparan en forma fásica durante todo el sueño MOR en tanto que las células del locus ceruleus disminuyen sus descargas²¹. Estos hallazgos han permitido proponer que la actividad alternante entre los grupos serotoninérgicos gigantocelulares del tegmento y los núcleos epinéfricos del locus ceruleus es lo que determina la actividad del sueño MOR y el no MOR. La participación de la dopamina en los ciclos del sueño aún no ha sido determinada. Sin embargo, se ha visto que la destrucción selectiva de células dopaminérgicas, producen un alertamiento (arousal) en el EEG.

Todos estos hallazgos han permitido delinear en forma más clara la localización de los centros celulares y los tipos de sustancias neurotransmisoras que participan en el sueño, aunque conviene recalcar que aún no ha sido posible determinar con absoluta claridad los efectos reales de estas sustancias, la localización de los cambios químicos que inducen y las diferencias entre las especies animales y su real significado en el ser humano.

La lesión cerebral en la encefalopatía hipóxico-isquémica

La asfixia total o parcial de fetos de monos *Macacus rhesus* produce, de acuerdo con la duración del insulto, lesiones difusas en la sustancia gris, sustancia blanca y tallo cerebral^{22,23}. El animal expuesto a asfixia total muestra torpeza de movimientos y posiciones anormales de las extremidades que se pueden deber a la pérdida de la estimulación sensorial aferente. La lesión patológica más notoria se hace sobre los núcleos de los colículos inferiores, pero también se comprometen en orden de frecuencia, los núcleos olivares superiores, el núcleo descendente del V par craneal, los núcleos vestibulares espinales, el gracilis y el cuneatus y los núcleos ventrales y laterales del tálamo.

Con menor frecuencia se afectan los núcleos de los pares III-IV-VI-VIII y el núcleo motor del V, y las células de Purkinje del cerebelo. En el colículo inferior se observa necrosis y destrucción celular, aparición de macrófagos, hipertrofia e hiperplasia de astrocitos y fibrosis astrocítica²². En fetos asfixiados a los 90 días y vueltos a colocar en la cavidad uterina hasta completar su gestación también se encuentran lesiones en las estructuras mencionadas. Los hallazgos patológicos en recién nacidos humanos que han muerto por encefalopatía hipóxico-isquémica tienen un patrón de lesión diferente, que afecta principalmente las estructuras localizadas en los hemisferios cerebrales, más que en el tallo cerebral. El examen patológico precoz muestra edema cerebral y necrosis cerebral difusa^{22,24,25}.

La exposición de fetos de animales a asfixia parcial produce hipotonía, flacidez y convulsiones entre las 4 y 12 horas después del nacimiento. Algunos presentan microcefalia, retardo en el crecimiento, paresias y defectos perceptuales

visuales y auditivos²⁶. La mayoría, sin embargo, no muestran anormalidades neurológicas aparentes y tampoco se encontraron lesiones patológicas demostrables cuando los animales fueron sacrificados semanas después²². Algunos, sin embargo, hacen edema cerebral y necrosis cerebral difusa. La lesión patológica residual más notoria es la formación de pseudoquistes y encefalomalacia localizadas.

Las características neuropatológicas de la encefalopatía hipóxico-isquémica en fetos humanos parece debida a una combinación de los efectos combinados de la hipoxia-isquémica²⁷. El edema cerebral no parece ser un problema predominante en el recién nacido humano, debido a que la proliferación glial, sitio importante en la génesis del edema, se efectúa con más actividad después del nacimiento²⁷.

La necrosis neuronal difusa es muy característica y de amplia distribución. No hay, desafortunadamente, medios precisos para determinar su extensión y distribución, y no se conoce tampoco su frecuencia en los recién nacidos que sobreviven a la asfixia perinatal. El compromiso cortical es evidente en la corteza hipocampal, la calcarina y las pre y postcentrales. También se han descrito lesiones subcorticales en el tálamo, hipotálamo, ganglios basales (caudado, putamen-globus pallidus). Una característica peculiar de la encefalopatía hipóxico-isquémica es su compromiso del tallo cerebral^{27,28}. Al igual que en los animales de experimentación, se demuestra compromiso del colículo inferior, de los núcleos óculo-motores, de la sustancia nigra, formación reticular, núcleos del V y VII par y núcleos coclear y pontinos.

La relación entre la duración de la asfixia y los hallazgos patológicos demostrables es evidente. El feto sometido a asfixia al momento de nacer por menos de 7 minutos, no presenta lesiones demostrables ni déficit neurológico aparente. Después de 8 minutos el daño cerebral es muy obvio. Con el curso del tiempo los déficits funcionales disminuyen y llegan a desaparecer; sin embargo, en los cerebros de los animales a los que se les permitió sobrevivir por varios años, se demostraron cambios atróficos progresivos. No sólo se vieron cicatrices visibles sino que otras regiones mostraron cambios regresivos^{29,30}. Se observó la aparición de áreas extensas depletadas de neuronas que no se habían observado durante el cuadro de asfixia aguda. Esta lesión comprometía la corteza cerebral y el tálamo, ganglios basales y tallo cerebral³⁰. Lo más llamativo de esta información fue la mejoría clínica de los síntomas neurológicos a pesar de la progresión de la lesión cerebral.

En estos animales se demostraron igualmente fallas en pruebas de comportamiento que implicaban a la memoria inmediata y tardía, y falta de respuesta al condicionamiento positivo y negativo. Se postula que el daño cerebral producido por la asfixia se transmite a regiones a las que proyectan los núcleos lesionados, degeneración transneuronal, y compromete funciones más especializadas y complejas^{29,31}.

Implicaciones en el insomnio infantil

Se han reportado desviaciones en la duración de los ciclos del sueño o en algunos de sus componentes específicos, en recién nacidos con obvias alteraciones neurológicas^{32,33} y se presume que el análisis poligráfico podría servir para determinar el pronóstico a largo plazo³⁴. Los niños cuyos ciclos evolucionan

en forma consistente se desarrollan mejor que los niños que tienen ciclos más desorganizados³⁴. La duración del sueño tiene relación aparente con el temperamento del niño: los niños difíciles duermen menos horas por la noche y en el día que los niños tranquilos y fáciles³⁵. Igualmente se ha observado que los neonatos que hacen crisis de apnea y son candidatos para sufrir el síndrome de muerte repentina muestran también alteraciones en sus ciclos de sueño y posteriormente una mayor incidencia de trastornos de comportamiento^{36,37}.

La evolución a largo plazo de niños que sufren de insomnio infantil revela que algunos evolucionan a un estado hiperkinético aparente y se plantea que el insomnio en lactantes es una etapa previa del síndrome hiperkinético, variante de la disfunción cerebral mínima⁸ y que puede deberse a un defecto catecolaminérgico. El análisis de toda esta información y en especial de los hallazgos patológicos descritos en animales experimentales asfixiados y en fetos humanos muertos por encefalopatía hipoxico-isquémica, la evolución a largo plazo de fetos asfixiados que muestran mejoría neurológica progresiva a pesar de una lesión cerebral que progresa más allá del momento agudo de la asfixia³⁰, fenómeno que también ha sido descrito en recién nacidos de muy bajo peso^{38,39} y que se conoce como el efecto longitudinal de la lesión cerebral, nos llevan a proponer que la alteración en los ciclos del sueño en niños de alto riesgo y en especial del síntoma insomnio infantil hace parte de las enfermedades relacionadas con trastornos de los neurotransmisores y hasta podríamos elucidar que esta alteración apunta al tallo cerebral como sitio principal de disfunción.

REFERENCIAS

- Bernal, J. F.: Night-waking in infants during the first 14 months. *Dev Med Child Neurol*, 1973, **15**: 760-769.
- Carey, W.B.: Night-wakings and temperament in infancy. *J Pediatr*, 1974, **84**: 756-758.
- Moore, T. & Ucko Le.: Night-waking in early infancy: *Arch Dis Child*, 1975, **32**: 333-342.
- Preston, M.J.: Late behavioral aspects found in cases of prenatal, natal and postnatal anoxia *J Pediatr*, 1945, **26**: 253-256.
- Quevedo, C.J.: Síntomas de riesgo en el lactante. *Tribuna Med*, 1977, **651**: 25-26.
- Quevedo, C.J.: Valoración del niño de alto riesgo perinatal. *Tribuna Med*, 1978, **676**: 29-33.
- Lozoff B., Wolff A. W. & Davis N. S.: Sleep problems seen in pediatric practice. *Pediatrics*, 1985, **75**: 477-483.
- Quevedo, C.J.: Trastornos severos del sueño en niños y comportamiento hiperquinético precoz. *Colombia Med*, 1982, **13**: 33-36.
- Parmelee A.H.: Ontogeny of sleep patterns and associated periodicities in infants. Pre-and postnatal development of the human brain. *Mod Probl Paediatr*, 1974, **13**: 298-311.
- Dreyfus Brisac C.: Ontogenesis of the brain bio-electrical activity and sleep, pp. 157, 182. **Organization in neonates and infants**. In F. Faulkner J.M., Tanner. (Eds) Human Growth. Plenum, New York, 1979.
- Navelet, Y., Benoit, O. & Bonard, G.: Nocturnal sleep organization during the first months of life. Electroencephalography. *Clin Neurol*, 1982, **54**: 71-78.
- Koch, P., Sousignan, R. & Montagner H.: New data on the wake-sleep rhythm of children aged from 2 1/2 to 4 1/2 years. *Acta Paediatr Scand*, 1984, **73**: 667-673.
- Kelly, D.: Physiology of sleep and dreaming, pp 472-485 In Kandel E.R. Schwartz J. (Eds) **Principles of neural sciences**. Elsevier/North Holland, New York-Amsterdam. Oxford, 1981.
- Winfrey, A. T.: Human body clocks and the timing of sleep. *Nature*, 1982, **297**: 23-27.
- Rusak, B. y Zucker, I.: Neural regulation of circadian rhythms *Physiol Rev*, 1979, **59**: 449-456.
- Birkeland, A.J.: Plasma melatonin levels and nocturnal transitions between sleep and wakefulness *Neuroendocrinology*, 1982, **34**: 126-131.
- Canong, W.F.: The reticular activating system sleep and the electrical activity of the brain. In Ganong W. F. (ed), **The nervous system**. Lange Medical Publ, 1977.
- Carew, T.J.: Descending control of spinal circuits, in **Principles of neural sciences** pp. 312-322. Kandel, E.R., Schwartz, J. (eds). Elsevier/North Holland, New York, Amsterdam, Oxford, 1981.
- Weitzman, E.D.: Biogenic amines and sleep stage activity, in **sleep physiology and pathology** pp 232-244. Kales A (ed). J. B. Lippincot Co., Philadelphia, Toronto 1977.
- Rothballe, A.B.: The effects of catecholamines on the central nervous systems. *Pharmacol Rev*, 1959, **11**: 494.
- Hobson, J.A.: Mc.Carley, R.W., & Wyzinski, P.W.: Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 1975, **189**: 55-58.
- Myers, R.E.: Experimental models of perinatal brain damage relevance to human pathology, in **Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain**, pp 37-97, Gluck, L., ed. year Book Medical Publ. Inc, Chicago, London, 1977.
- Rank, J.B. & Windle W.F. Brain damage in the monkey, *Macaca mulata*, by asphyxia neonatorum. *Exp Neurol*, 1959, **1**: 130-136.
- Towbin, A.: Cerebral hypoxic damage in fetus and new born. Basic pattern and their clinical significance. *Arch Neurol*, 1969, **20**: 35-38.
- Grunnef, M.L., Curless, R.G., Bray, P.F. & Jung, A.L.: Brain changes in newborn from an intensive care unit develop. *Med Child Neurol*, 1974, **16**: 320-324.
- Myers, R. E., Valerio M. G., Martin, D.P. & Nelson, K.: Perinatal brain damage. Porencephaly in a cynomolgus monkey. *Biol Neonate*, 1973, **22**: 253-258.
- Volpe, J.J.: Hypoxic-ischemic encephalopathy: Neuropathology and clinical aspects. In Schafer - Markowitz (eds) **Neurology of the newborn**, volume XXII Major problems in clinical pediatrics, pp 180-238 W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Sidney, 1981.
- Leech, R.W. & Alvord, E.C.: Anoxic-ischemic encephalopathy in the human neonatal period. *Arch Neurol*, 1977, **34**: 109.
- Faro, M.D. & Windle, W. F.: Progressive degenerative changes in brains of monkeys surviving neonatal asphyxia. In James, L.S. Meyers R.E., Gault GE (Eds). **Brain damage in the fetus and newborn from hypoxia or asphyxia**. Columbus, Ohio, Ross Labs, 1967.
- Sechzer, J. A., Faro M. D. & Windle, W. F. Studies of monkeys asphyxiated at birth: Implications for minimal cerebral dysfunction, pp 19-34. In: Walzer S. Wolff P.H. (Eds). **Minimal cerebral dysfunction in children**.
- Sechzer, J. A. & Faro, M. D.: Transneuronal degeneration in brains of monkeys asphyxiated at birth. *Exp Neurol*, 1969, **24**: 38.
- Pechtl, H. F. A., Weinman, H. & Akiyama, Y.: Organization of physiological parameters in normal and neurologically abnormal infants: Comprehensive computer analysis of polygraphic data. *Neuropediatrics*, 1969, **1**: 101-129.
- Watanabe, K., Miyasakis, N., Hara, K., et al: Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1980, **49**: 618-625.
- Lombroso, C. T. & Matsumuya, Y.: Stability in waking sleep states in neonates as a predictor of Long term neurologic Outcome. *Pediatrics*, 1985, **76**: 52-63.
- Weissbluth, M.: Sleep duration and infant temperament. *J Pediatr*, 1981, **99**: 817-819.
- Naeye, R.L., Ladis B. & Drage J.S.: Sudden infant death syndrome. A prospective study. *Am J Dis Child*, 1976, **130**: 1207-1214.
- Weissbluth, M. Brouillette, R. T., Liu, K. & Hunt, C. E.: Sleep apnea sleep duration and infant temperament. *J Pediatr*, 1982, **101**: 307-310.
- Vohr, B. R. & García, C. T.: Neurodevelopmental and school performance of very low-birth weight infants: A seven year longitudinal study. *Pediatrics*, 1985, **76**: 345-350.
- Nelson, K.B. y Ellenberg, J.H.: Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics*, 1982, **69**: 529-534.