

Evolución histórica de los métodos de investigación en los trastornos del sueño*.

VIZCARRA ESCOBAR Darwin

El sueño es por excelencia la condición fisiológica que ha recibido mayor atención a lo largo de la historia de la humanidad. Tanto en la poesía, la novela como en el campo de la ciencia se ha hecho frecuente el interés por el sueño. Su naturaleza dinámica, el hecho de importar un tercio de nuestras vidas, constituir el periodo de mayor vulnerabilidad ante el medio y su estrecha relación con el comportamiento en la vigilia ha generado un constante interés. En el mismo sentido, pocos fenómenos fisiológicos han sufrido modificaciones tan importantes en el contexto social y ambiental, el dormitorio ha evolucionado de una habitación comunal a un lugar privado, la luz eléctrica ha permitido la extensión del día hacia la noche, creando el trabajo nocturno. Los viajes internacionales a través de husos horario han generado problemas en la adaptación del ritmo circadiano. El quedarse dormido se ha convertido en una amenaza para la seguridad del sistema de vida (1).

Las especialidades en la práctica de la medicina, han estado tradicionalmente ligadas a la patología de un órgano o sistema determinado, tal como cardiología o gastroenterología. Nuevas subespecialidades como cuidados intensivos o medicina nuclear se han desarrollado en el contexto del avance tecnológico. El campo de la medicina de los trastornos del sueño surge de la neurología enfocada en los estados de la conciencia, integrando a especialidades tradicionales como neumología, psiquiatría, sicología, otorrinolaringología y pediatría entre las más importantes con campos de reciente desarrollo como cronobiología, en el contexto de un enfoque integral.

La investigación científica, en los últimos años, ha producido mas información que nunca antes sobre la fisiología y fisiopatología del sueño. La creación de un cuerpo de ideas sobre las causas de la somnolencia y el insomnio, han encontrado basamento en la aplicación de nuevas tecnologías, que a la par de dar soluciones abren nuevas interrogantes que agregan mayor fascinación a la larga historia del hombre en la investigación del sueño, propósito del presente trabajo.

El concepto de enfermedad en los pueblos antiguos consideraba aspectos mágicos y religiosos en su origen y tratamiento. Gran parte del interés inicial del hombre en el sueño se desarrolló en la interpretación del contenido onírico. En el antiguo Egipto, los papiros de Chester Beatty (1350 AC) enseñan a interpretar los sueños, en sus escritos los egipcios dan importancia relevante a la higiene y la limpieza inspirados en Toht e Imhotep, deidades curativas. El concepto del cuerpo como un sistema de canales y el de enfermedad con fluidos contaminantes de los mismos, llevaron a la práctica del uso de purgas y enemas. El vino, otras bebidas alcohólicas ligeras, las plantas medicinales como el floripondio y la belladona eran utilizados como tratamientos y pudieron haber sido empleadas para el insomnio. Un hecho interesante es la presencia de especialidades en la medicina egipcia que señala Herodoto (siglo V AC). Es posible que algunos se especializaran tanto en interpretación onírica como en tratamiento de los trastornos del sueño. Artemidoro de Daldis fue quien trató con mayor extensión la interpretación de los sueños en su obra "Oneirocritica" (2).

* Monografía para el Doctorado en Medicina.

En tiempos semejantes en la India, el Atharva-Veda uno de los textos más antiguos de la medicina tradicional hindú incluye a la *Rauwolfia serpentina*, de donde se obtiene la reserpina. Fue usada para el tratamiento de la ansiedad y es posible que también para el insomnio (3).

En la antigua China el balance entre fuerzas positivas Yang y fuerzas negativas Yin explicaban la enfermedad. El sueño era entendido como un estado de unidad con el universo y muy importante para la salud. Las técnicas de curación incluían la administración de medicamentos, la acupuntura y la moxibustión (2).

En cuanto a los griegos la colección de poemas épicos de Homero (900 AC) nos transporta al siglo XII AC, en ellos Homero señala la importancia del sueño y su deificación en la forma de Hypnos dios del sueño, registrado en el libro catorce de la Iliada. Homero, también menciona a Asclepios quien se convertiría en el dios de la curación; los templos erigidos en su honor se utilizaron como centros de curación en procesos que se daban durante la noche en los que el enfermo yacía en el “Abaton”, lugar sagrado al interior del templo, mientras recibía pócimas que ayudarían a su curación. (1). La relación del sueño como medio de alcanzar la curación por medio del contacto con lo divino y el uso de pócimas son evidencia del sincretismo entre religión y medicina que marcaba la tónica de esos tiempos.

Alrededor del siglo V AC, Thales de Mileto y Pitágoras marcarían el curso del pensamiento médico estableciendo un proceso de observación el primero y matemático el segundo, que acercaron la investigación de la enfermedad a un proceso menos mágico.

Alcmaeon de la escuela médica de Crotona, al sur de Italia (siglo V AC) propuso la tal vez primera teoría acerca del origen del sueño, postulando que el sueño ocurría cuando los vasos sanguíneos cerebrales se tornaban plétóricos y que el cerebro era el centro de la memoria, del pensamiento y por tanto del sueño. La ausencia de sangre en el cerebro producía el despertar, según la misma propuesta. (4) Esta idea, del cerebro como centro del sueño fue decisiva para la futura orientación de las ideas al respecto.

Empedocles (siglo V AC) de la escuela médica de Sicilia, estableció el concepto de los cuatro elementos: aire, tierra, fuego y agua como componentes de todas las cosas. El sueño, según él, se producía por el enfriamiento del fuego en la sangre (2).

Hipócrates de la escuela de Cos (siglos V-IV AC) padre de la medicina occidental, estableció que el sueño es debido a la sangre que desde los miembros fluye a las

regiones internas del organismo en sentir opuesto a Alcmaeon; creía además que los narcóticos derivados del opio podrían ser utilizados como tratamiento (2).

Aristóteles (siglo IV AC) influyó fuertemente el desarrollo de la medicina, desde la filosofía. Aunque creía que el corazón era el centro del pensamiento, propuso la teoría que los sueños significaban predicciones del futuro y que el dormir estaba con relación a los alimentos ingeridos en la medida que estos generaban vapores que a través de los vasos sanguíneos ascendían al cerebro e inducían somnolencia, los vapores al enfriarse restaban calor al cerebro y en su retiro a regiones inferiores del organismo generaban el inicio del sueño, el cual continuaba hasta que los alimentos fueran digeridos (4).

Demócrito de Abdera y Leucipo de Mileto (ambos siglo V AC) establecieron el concepto del átomo como componente esencial de las cosas. Para Leucipo el sueño era producto de una separación de átomos. Para Demócrito el insomnio resultaba de una dieta no saludable y la somnolencia diurna un síntoma de enfermedad (2).

En el 50 AC Titus Lucretius Carus escribió sobre las enseñanzas de Epicuro (siglo IV AC) quien señala la relación del control central del sueño sobre el tono muscular. Galeno (siglo II AC) quien influyó decididamente en la praxis médica del medioevo señaló el papel que cumplían la dieta, el descanso y el ejercicio como terapéuticas de la enfermedad (4).

Durante la edad media, la concepción teocéntrica del cristianismo alejó a los médicos de la observación racional, considerando la enfermedad como castigo divino, nombres como Avicenna (siglo XI DC) y Maimónides (siglo XII DC) en Oriente, significaron luces para el pensamiento médico. En los siglos XVI Paracelsus y Vesalius significaron la quiebra en la vigencia de las ideas de Galeno (2).

En el siglo XVII, Descartes y su teoría mecanicista explicaban el sueño como dependiente del efecto que la glándula pineal ejercía sobre los ventrículos cerebrales, al mantenerlos llenos, el colapso de los ventrículos producido por la pérdida del “espíritu animal” en la pineal causaría que los ventrículos cerebrales colapsaran induciendo el sueño (2).

Es basado en los trabajos de Boyle (siglo XVII) sobre la composición de los gases en el aire la presión y la descripción de Harvey (siglo XVI) sobre el sistema circulatorio, que Thomas Willis (siglo XVII) desarrolló los principios de la práctica de la neurología y contribuyó

notablemente al acumen clínico de la patología del sueño (2). Propuso que el síndrome de las piernas inquietas, sensaciones desagradables en los miembros asociados a los períodos de reposo que alivian con el movimiento voluntario, como un escape de los humores animales en los nervios que suplen las piernas. Creía también que el sueño era un período de descanso de las funciones pero con actividad del cerebelo para mantener el control de la fisiología y la producción del sueño con contenido onírico, que diferencio de un sueño quieto. Señaló también los efectos del café, así como el rol del láudano para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. De manera relevante concibió la idea que los trastornos del sueño no eran una sola enfermedad sino un síntoma de un conjunto de enfermedades, como lo señalara en su obra "The Practics of Physick" (2). Este concepto de extraordinaria importancia, marcó las ideas que sobre el sueño y su investigación vendrían posteriormente.

Progresivamente el método científico la observación controlada y la experimentación fueron calando como métodos validos en contraposición a las corrientes "apriorísticas" de tiempos anteriores, en este sentido Von Linne (siglo XVIII) enfatizó la importancia de los cambios cíclicos al señalar que diferentes plantas abrían sus pétalos a diferentes horas, con ello se sentaban las bases para el conocimiento de los ritmos biológicos (5).

Las observaciones fueron sistematizándose como en el caso de Sanctorous (siglo XVII) quien registró las variaciones fisiológicas en su propio organismo, hasta alcanzar el nivel experimental con De Mairan quien en 1729 aisló un heliotropo de la luz observando que aun en oscuridad las hojas se abrían a intervalos regulares. Esta extraordinaria experiencia dio pie a la hipótesis hoy demostrada de un reloj biológico interno en los seres vivos (5).

En el siglo XVIII, se produce un gran crecimiento de las escuelas de medicina. La ruta marcada por Alcmaeon sobre los cambios vasculares como causa del sueño fue el sendero de afirmaciones contrapuestas. Blumenbach en Gottingen observó in vivo el cerebro de una persona durmiendo, encontrando la superficie pálida con relación al aspecto durante la vigilia; esto le llevo a afirmar que el sueño se producía por una falta de flujo sanguíneo cerebral. A su vez en Leiden, Von Haller desarrolló trabajos sobre músculo y nervio, en su obra "Elementa Physiologiae" señala, en acuerdo con Alcmaeon que el sueño es causado por un incremento del flujo sanguíneo al cerebro, que al incrementar la presión en el mismo y ser comprimido en el cráneo cortaría el "espíritu animal"(2). Esta hipótesis llamada "de la congestión", como explicación del sueño, fue

vigente hasta incluso inicios del siglo XX.

Las bases de la electrofisiología se sentaron en los trabajos de Galvani (siglo XVIII) en Bologna, con la demostración de la actividad eléctrica del sistema nervioso y con Caton, quien en 1875 demostró la presencia de potenciales de acción en el cerebro de animales (2). De la misma forma el descubrimiento del oxígeno por Scheele y Priestley y su relación con la biología señalada por Lavoisier, fueron el inicio de la fisiología respiratoria (2). El impacto del nuevo conocimiento fue desterrando progresivamente las teorías de los "humores" para dar paso a la neurofisiología en la explicación del sueño.

El advenimiento de la histología, la bioquímica, la electrofisiología y la sicología permitieron variados métodos de investigación y explicaciones sobre el sueño y su patología, de manera relevante en lo que se refiere al insomnio gran parte del acumen clínico fue señalado en este siglo. En el siglo XIX, cuatro teorías dominaron el panorama de la investigación sobre los mecanismos que producen el dormir: la de la congestión, la de los humores, la neural y la conductual (2).

La teoría de la congestión, mencionada líneas arriba, fue la mas aceptada hasta la primera mitad del siglo XIX; con matices, MacNish en 1834 en su obra 'La filosofía del sueño' y Purkinje en 1846 defendieron esta teoría (2). Purkinje en particular detalló que la presión ejercida por los vasos cerebrales ingurgitados producía un corte en la transmisión cerebral al nivel de los ganglios basales. Sobre este debate, Jackson en 1863 desterró la hipótesis de la congestión al observar la palidez del fondo de ojo en un durmiente. Sobre el aspecto vascular, pero en el sentido opuesto al de la congestión, Fleming en 1854 experimentó con oclusión carotídea generando sueño en la preparación. De diferente modo pero con observaciones in vivo del cerebro durante el sueño, Donders, Durham y Howell (6) en particular quien creía en los cambios de presión arterial en la base del cerebro como desencadenantes del suenho, plantearon la falta de circulación cerebral como inicio del sueño (2). En 1896, Hill describió la ausencia de cambios en la presión arterial en los vasos del cerebro con lo que la teoría vascular cayo en descrédito como origen del sueño (2). Posteriormente, se han descubierto cambios reales en la circulación cerebral asociados a las diferentes fases del sueño. Aceptados como fenómeno fisiológico y no como iniciador del sueño.

La teoría humoral aristotélica devino en la búsqueda de cambios en elementos químicos del organismo que explicaran el sueño. La disminución de oxígeno cerebral, fue propuesta de Sommer en 1868 y Pfluger en

1875 basados en mediciones del consumo de oxígeno durante el sueño. La hipótesis del acumulo de sustancias tóxicas durante la vigilia, su efecto sobre el cerebro y el rol del sueño como detoxificador llevaron a Preyer (1841), Errera y Du Bois a proponer al ácido láctico, tóxicos “leucomaines” y el CO₂ respectivamente, como generadores del sueño (4).

La teoría neural, se desarrolló en base a la histología y en la idea que las células nerviosas podían modificar su estructura para desarrollar diversas funciones, en ello los trabajos de Golgi y Waldeyer mostrando la anatomía de la célula nerviosa fueron basamento para Ruckhardt quien en 1890 señaló que para dormir se produciría una parálisis parcial de las dendritas, interrumpiendo la comunicación intercelular y generando el sueño (2).

En 1899, Lugaro propuso la explicación de la expansión de las neuronas en gémulas que inducían el sueño a través de la transmisión de la información. Cajal, premio Nobel en 1906 postuló que la alteración en la transmisión de la información por la glia podía explicar el sueño (2). En el siglo XX la modificación de la estructura neuronal como explicación fue abandonada, adoptándose la de los neurotransmisores para entender la transmisión de información y los mecanismos del sueño.

La teoría conductual tuvo diversas vertientes, tal vez la mas importante relacionada al sueño fue la que Brown-Sequard en 1889 auspició al establecer el sueño como un reflejo inhibitorio. Heubel en Kiev quien experimentó con estimulación externa durante el sueño y posteriormente en el siglo XX Pavlov, expandieron la idea de la inhibición (2).

En la perspectiva neurológica en el siglo XIX, el debate sobre las funciones cerebrales dividía a los “unicistas” (todo el cerebro desarrolla una función) de los “divisionistas” (cada región o estructura del cerebro desarrolla una función específica). La investigación sobre el sueño no escapó a ese debate.

La anatomía patológica, los estudios postmortem y el reporte de casos se desarrollaron con gran auge. En esa perspectiva, Gayet en 1875 y Mauthner en 1890 describieron la presencia de lesiones en el tronco cerebral en pacientes con compromiso de conciencia, postulando áreas distintas al encéfalo como relacionadas a la conciencia, contra la idea vigente hasta ese entonces. Los indicios de diferentes fases del sueño fueron fruto de observaciones acuciosas, como las que llevaron a Griesinger en 1868 a relacionar el sueño onírico con los movimientos oculares y a Freud en 1895, quien antes de la publicación de su primer libro sobre los sueños,

reconocía que la parálisis muscular durante el sueño onírico defendía al durmiente de actuar sus sueños (2).

En el siglo XIX, las observaciones clínicas llevaron a la descripción de una serie de condiciones patológicas del sueño, entre ellos destacan las descritas por Hammond quien en 1869 en su libro “El sueño y sus desajustes”, trató el tópico del insomnio y Mitchell quien señaló los trastornos de la respiración durante el sueño y el terror nocturno. De manera relevante Gelineau quien en 1880 (7) describió y acuñó el termino Narcolepsia y Broadbent, quien en 1877 (8), fue el primer médico en señalar las características de apnea obstructiva del sueño.

Wells en 1878, confirmó la relación entre la obstrucción respiratoria y el sueño, al revertir la somnolencia en algunos pacientes con el tratamiento de la obstrucción en la vía aérea superior (2).

En el siglo XX, particularmente en la segunda mitad, la ciencia aplicada en tecnología al servicio de la medicina ha permitido una expansión asombrosa del conocimiento médico de la que devinieron nuevos métodos de investigación. Durante la primera mitad del siglo XX, la electrofisiología, la neurofisiología y los estudios sobre el comportamiento dominaron el panorama. Sobre esto último, los trabajos de Pavlov y Bekhterev sobre condicionamiento y respuestas reflejas trataron de explicar el sueño como un proceso de inhibición (2,9).

Herederos de la teoría humoral, Legendre y Pieron(10) postularon que la inhibición y el inicio del dormir, eran producidos por “hypnotoxinas” que se acumulaban durante el periodo de vigilia basados en la experiencia de introducir suero de perros privados de sueño en animales normales e inducir sueño en estos últimos. Intentos de replicar semejante experiencia resultaron frustrados hasta que en 1967, Pappenheimer(11) replicó el trabajo en cabras pero utilizando líquido cefalorraquídeo, concluyendo en la existencia de un “factor S” inductor del sueño. Posteriormente, en 1982, el llamado “Factor S” fue identificado como el péptido muramyl, proveniente de la pared bacteriana, no sintetizada por el humano, el que probablemente actúe vía interleukina-1 (12). Desde entonces se han agregado varios factores mas como propuestos inductores de sueño, siendo el de mayor interés reciente la Adenosina. En 1988 Hayaishi descubrió que la Prostaglandina D2 del núcleo preóptico podía inducir sueño en ratas, llevando a la propuesta del núcleo preóptico como uno de los posibles “centros iniciadores del sueño”. Toda esta evidencia dio pie además a la asociación hoy bien reconocida entre sueño

e inmunidad (13).

El aporte más importante a la praxis clínica de la medicina del sueño vino de la electrofisiología y se convirtió, con el desarrollo de la polisomnografía, en el estándar dorado de las pruebas para el sueño. Berger en 1929, fue el primero en registrar actividad eléctrica del cerebro humano, demostrando diferencias entre la vigilia y el sueño (14). Esto permitió que en 1937, Loomis, Harvey y Hobart clasificaran el sueño en cinco estadios (15).

El sueño como estado fisiológico era hasta entonces estudiado durante el día y por tiempos restringidos de observación. Es posible que esto contribuyera a la idea equívoca de considerar el sueño como un estado unitario.

La identificación de un tipo de sueño con contenido onírico, rápidos movimientos oculares (REM) y un electroencefalograma que recuerda al de la vigilia fue lograda en 1953 por Aserinsky y Kleitman en Chicago, durante registros poligráficos prolongados en la noche (16). En 1957, Kleitman y Dement describieron la presencia de fases, desterrando definitivamente la idea del sueño como un estado homogéneo. En 1968, Rechtschaffen y Kales publicaron el "Manual de Terminología Estandarizada, Técnicas y Sistemas de Calificación para los Estadios de Sueño en el Humano" vigente a la actualidad y estándar mundial (17).

La discusión sobre un área cerebral para el sueño continuó en el siglo XX, metodológicamente evolucionó desde las condiciones clínicas asociadas a patología del sueño, pasando por la experimentación en animales a la descripción de sistemas y grupos celulares con receptores y neurotransmisores. En ese derrotero los estudios de Von Economo (18) en encefalitis epidémica le llevaron a afirmar en 1930, que lesiones a diferentes niveles del hipotálamo podían producir síntomas relacionados a sueño. Posteriormente Hess (19) demostraría el rol del tálamo en el sueño.

En 1935, Bremer (20) en estudios de sección logró demostrar patrones de sueño en el cerebro aislado del tronco encefálico. Previamente el mismo Kleitman citado líneas arriba, planteó que la corteza cerebral era el centro de la vigilia y que el sueño era producto de una inactividad del sistema nervioso producido por una reducción de la estimulación periférica inducida por la fatiga. Planteando la llamada "hipótesis de desafrentación". Esto llevaría a una de las conclusiones más importantes en el desarrollo de la investigación en sueño señalada en 1949 por Moruzzi y Magoun, la del sistema de la "Sustancia reticular ascendente activadora

del sistema nervioso central" SRAA (21). Su rol activante se demostró al estimular eléctricamente esta zona y observar patrones electroencefalográficos de vigilia, con ello la "desafrentación" como disminución de la estimulación periférica dejaría de ser aceptada, para en su reemplazo enfocar a la SRAA como la estimuladora para la alerta. Estos conceptos llevaron a Jouvet en 1959 (22) a demostrar la atonía muscular asociada al sueño REM. Jouvet en 1969 (23) y posteriormente McCarley y Hobson en 1975, propusieron el modelo que reunía células y neurotransmisores activadores e inhibidores del sueño REM con asiento en el tronco encefálico, involucrando acetilcolina, serotonina, núcleos del rafe y sistema gigantocelular de la protuberancia entre los más importantes (24).

En paralelo al interés sobre los mecanismos del sueño en su relación anatomo-fisiológica, el concepto de fases, ciclos y las variaciones fisiológicas que los acompañan fueron materia de investigación. Para ello conociendo la íntima relación entre ambiente y sueño, se desarrollaron observaciones en animales y luego experimentos en humanos que minimizaron la influencia del ambiente. En ese sentido, Forel en 1910 observó ciclos repetidos de comportamiento en abejas (5). En 1935, Bunning demostró el origen genético de los ritmos circadianos en las plantas (25). En 1962 y 1974, Aschoff y Siffre, respectivamente, demostraron que el ciclo del humano en aislamiento total de estímulos era mayor a 24 horas. Siffre en particular, quien vivió durante tres meses en el interior de una caverna en Europa (26).

La evidencia de lesiones del hipotálamo anterior afectando los ciclos de sueño y vigilia llevaron, de manera independiente a Moore y Stephan a identificar en 1972 al núcleo supraquiasmático como el reloj biológico del ritmo circadiano (27,28).

En 1974, Weitzman demostró la organización interna de la temperatura, ritmos endocrinos y el ciclo sueño-vigilia siguiendo metodologías de aislamiento (29). En 1980, Weitzman y Czeisler demostraron el rol de la luz en el entrenamiento de los ritmos circadianos (30).

De manera semejante a lo ocurrido con la neurología el estudio de algunas pocas enfermedades o síndromes retroalimentó de manera determinante el conocimiento de la fisiología, la farmacoterapia y la epidemiología.

Del mismo modo el incremento en el acumen clínico llevo a la formación de un cuerpo de ideas sólido que en base a la nosografía y a las variables del laboratorio permitió crear un listado de enfermedades y criterios en una clasificación multiaxial operativa (Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño), cuya ultima

edición fuera presentada en 1997 y que considera 88 condiciones en su clasificación (31).

Tres áreas han sido de relevante desarrollo en el siglo XX: Narcolepsia, Síndrome de apnea del sueño y el insomnio.

Con relación a la Narcolepsia, el uso de estimulantes inició en 1931 con Janota. En 1970, se produce un hecho extraordinario en la investigación con el desarrollo de una colonia de perros narcolépticos por Dement y Vogel en 1970 (32). Este trabajo permitiría subsecuentemente el avance en gran parte de lo que se conoce sobre la neurotransmisión, neuroanatomía y genética de la narcolepsia. Sobre este último aspecto la fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad fue descrita por primera vez por Honda en 1983 (33).

Como síntoma cardinal en medicina del sueño la excesiva somnolencia diurna recibió múltiples enfoques en su investigación. Se evaluó fundamentalmente de tres formas. En la primera, la evaluación fue a través de un observador en la propuesta de tareas que midieran la ejecución correcta de las mismas, limitaciones en su sistematización generaron cuestionamientos. La segunda constituida por cuestionarios que con diferencias mostraron valores predictivos variables, la escala de somnolencia de Stanford (34) y más recientemente la de Epworth (35), se encuentran en esa línea de desarrollo. La tercera aproximación es la fisiológica, entre ellas la pupilografía, ideada por Yoss en 1969 (36); intenta establecer el nivel de somnolencia por medio de las variaciones en el sistema nervioso vegetativo asociadas al sueño. Las dificultades técnicas en su evaluación hicieron que no se popularizara. Mas recientemente en 1976, Carskadon observó que el tiempo necesario para entrar en sueño era un confiable indicador del nivel de somnolencia, ello llevó a la elaboración de lo que se convertiría en el estándar dorado el "test de latencia múltiple del sueño" (37) el cual propone siestas durante el día, en intervalos de dos horas como método de evaluación. En 1978, Richardson (38) lo propuso como método de evaluación para narcolepsia, basados en los reportes de Vogel (39), quien 1960 describió la corta latencia para la fase REM en el sueño de los narcolépticos. Posteriormente, se harían extensiones del método para adolescentes y se crearía una variante del test en el "test de mantenimiento de la alerta" (40), que en conjunto ayudarían a sistematizar el problema de la somnolencia.

La evaluación integral del sueño en pacientes con dificultades para mantenerse alerta, llevó rápidamente a una serie de descubrimientos que incluyeron la alta prevalencia del apnea obstructiva del sueño en pacientes

con somnolencia, el rol de los movimientos periódicos de los miembros en el insomnio y el síndrome de percepción equívoca de la duración del sueño entre muchos otros (41).

Sobre el apnea del sueño, Burwell en 1956 definió el síndrome, denominándolo de manera incorrecta "Síndrome de Pickwick" (42). El primer reporte con polisomnografía fue hecho por Gastaut en 1965 (43). En cuanto a tratamiento, Kuhlo en 1972 (44) señaló a la traqueostomía como medida eficaz. En 1981, Fujita (45) propuso para apnea obstructiva del sueño la técnica de uvulopalatofaringoplastía, ideada por Ikematsu en 1964 para el ronquido. En 1981, Sullivan ideó el tratamiento con presión positiva continua por vía nasal (CPAP), convertido a la actualidad en uno de los tratamientos de elección (46). Con relación al apnea del sueño, técnicas de evaluación endoscópica, mediciones radiológicas y el uso de CT scan o Resonancia magnética para el estudio de la vía aérea superior, han sido utilizadas (3). En 1992, Guilleminault describió el "Síndrome de Resistencia de la Vía Aérea Superior" con el uso de manometría esofágica como reflejo de la presión intrapleural, dicho síndrome conlleva los mismos problemas de somnolencia e interrupción del sueño que el Síndrome de apnea del sueño en ausencia de apneas significativas (47).

Durante la primera mitad del siglo XX, el estudio del insomnio no recibió gran impulso. La aplicación posterior de la PSG para el insomnio permitió establecer medidas objetivas del efecto de los hipnóticos y descubrir las causas físicas asociadas (48). El concepto de un insomnio condicionado, denominado sicofisiológico en la clasificación de los trastornos del sueño, llevó al empleo de técnicas de control de estímulos, modificación del comportamiento y terapias de restricción del sueño.

Los trastornos del ritmo circadiano se comenzaron a reconocer con el "jet lag" y el trabajo rotativo a fines de los '70 (49), ello generó el desarrollo de la cronoterapia, que consiste en el progresivo ajuste del horario de sueño utilizando estímulos como la luz o medicación.

Múltiples estudios epidemiológicos, en particular las encuestas sobre prevalencia han permitido establecer que alrededor de un 35% de la población adulta presenta trastornos crónicos para dormir (50,51,52). El impacto de estudios de caso-control y cohortes han demostrado una fuerte asociación entre apnea del sueño y enfermedad vascular cardiaca y cerebral con hipertensión arterial (53). Modelos de experimentación

animal han corroborado esta asociación (3).

La evolución histórica de los métodos de investigación del sueño permite seguir en paralelo la historia de la medicina y a la neurología en particular; con la cualidad singular de ser uno de los campos en el que mayor variedad de métodos se han utilizado.

Finalmente, la historia reciente de la praxis moderna de la medicina del sueño inicia en los años '60, pero es en los setenta en la Universidad de Stanford en California donde inicia la medicina clínica del sueño; con el uso rutinario de sensores cardiorespiratorios junto con el electroencefalograma, electroculograma y electromiograma continuos en el registro de toda la noche (54). Este arreglo sería denominado "Polisomnografía" por Hollan (55). El modelo de Stanford incluyó la responsabilidad por el manejo y cuidado de los pacientes, mas allá de la mera interpretación de laboratorio. Este modelo es el que ha sido aplicado y ha devenido en la formación de especialistas en medicina del sueño. En 1990 se crea el "American Board of Sleep Medicine" con el propósito de certificación en la nueva especialidad. Con el continuo incremento en el reconocimiento de la importancia de la medicina de los trastornos del sueño muchas sociedades científicas internacionales han sido fundadas, incluyendo a la Sociedad Latinoamericana del Sueño en 1986 (31).

El impacto de los trastornos del sueño sobre el sistema de salud, costos y calidad de vida ha sido remarcado en numerosos estudios realizados (1,56,57,58).

Siendo una de las más recientes especialidades de la medicina, lo aquí señalado, probablemente se convierta en tan solo el prólogo de lo que se retome sobre historia y métodos de investigación dentro de pocos años.

Correspondencia:

Dr. Darwin Vizcarra
Dpto. de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres

BIBLIOGRAFIA

1. Vizcarra D. Los Trastornos del Sueño. Una visión antropológica comparativa. En: Trabajo del Doctorado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1998.
2. Thorpy M. Hystory of Sleep. Medicine Sleep. Multimedia version 2.5. Albert Einstein College of Medicine ed. 1997.
3. Chokroverty S. Sleep overview In: Chokroverty S (ed.) Sleep Disorders Medicine . Boston. Butterworth-Heinemann.1994: 7-14.
4. Borbely A. Secrets of Sleep. New York. Basics Books ed, 1984.
5. University of Virginia Biotiming Tutorial Historical Background. <http://www.cbt.virginia.edu/tutorial/HISTBACK.html>. 1996.
6. Howell W: A contribution to the physiology of sleep, based upon plethysmographic experiments. J Exp Med 1987; 2:313-45.
7. Gelineau J. De la narcolepsie. Gaz Hop (Paris) 1880; 53:626-28; 54:635-737.
8. Broadbent W: Cheyne-Stokes respiration in cerebral haemorrhage. Lancet 1877; 1:137-139.
9. Pappenheimer J. Pavlov's contributions to physiology before 1900. J Hist Behav Sci 1981; 17(2):239-41.
10. Legendre R, Pieron H. Recherches sur le besoin de sommeil consecutif a une veille prolongee. Z Allg Physiol 1913;14:235-62.
11. Pappenheimer J. The sleep factor. Sci Am 1976; 235(2):24-9.
12. Krueger J, et al. Sleep-promoting factor S: purification and properties. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75(10):5235-8.
13. Hayaishi O, et al. Prostaglandins and sleep. Adv Neuroimmunol 1995;5:211-6.
14. Berger H. Ueber das elektroenkephalogramm des meschen. Psychol Neurol 1930; 40:160-79.
15. Loomis A, Harvey E, Hobart G. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J Exp Psychol 1937; 21:127-44.
16. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953; 118: 273-4
17. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of human Subjects. Los Angeles: Brain information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968
18. Von Economo C. Sleep as a problem of localization. J Nerv Ment Dis 1930;7:249-59.
19. Hess W. Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung. Helv Physiol Pharmacol Acta 1944; 2:305-44.
20. Bremer F. Historical development on ideas of sleep. In :Petre-quadens O, Schlag J (eds) Basic Sleep Mechanisms. New York: Academic Press, 1974:3-12.
21. Moruzzi G, Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph Clin Neurophysiol 1949; 1: 455-73.
22. Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. Science 1969; 163: 32-41.
23. Jouvet M, Michel F. Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat cecortique et mesencephalique chronique. CR Soc Biol (Paris) 1959;153:1024-28.
24. Hobson J, McCarley R, Wyzinsky P. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 1975: 189:55-58.
25. Campbell SS, et al. Light treatment for sleep disorders: consensus report I. Chronology of seminal studies in humans. J Biol Rhythms 1995;10:105-9.
26. Siffre, Michael. "Six Months Alone in a Cave." National Geographic, March 1975;

27. Moore R, Eichler V. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42:201-206.
28. Stephan F, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 1583-86.
29. Weitzman E. Temporal organization of neuroendocrine function in relation to the sleep-waking cycle in man. In: Lederis K, Cooper K, eds. *Recent studies on hypothalamic function*. Basel: Karger, 1974:26-38.
30. Czeisler C, Weitzman E, Moore-Ede M, Zimmerman J, Knauer R. Human Sleep: Its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 1980; 210:1264-67.
31. American Sleep Disorders Association. *International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.
32. Mitler M. Sleep studies on canine narcolepsy: pattern and cycle comparisons between affected and normal dogs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43:691-9.
33. Honda Y, Asaka A, Tanimura M, et al. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with anarcolepsy of hypersomnia proband. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds, *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press, 1983; 187-99.
34. Hoddes E, Dement W, Zarcone V. The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology* 1972; 9:150.
35. Johns, M. W.. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14: 540-545.
36. Yoss R Mayer N, Ogle K. The pupillogram and narcolepsy. *Neurology* 1969; 19:921-28.
37. Carskadon M, Dement W.. The multiple sleep latency test: What does it measure? *Sleep* 1982; 5:S73-S81.
38. Richardson G, Carskadon M, Flagg W, et al Excessive daytime sleepiness in man: Multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45:621-27.
39. Vogel G. Studies in the psychophysiology of dreams III. The dream of narcolepsy. *Arch. Gen Psychiatry* 1960; 3: 421-25.
40. Mitler M, Gujavarty K, Browman C: Maintenance of wakefulness test: A polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53:658-61.
41. Dement W. A personal history of sleep disorders medicine. *Clin Neurophysiol* 1990;7:17-47
42. Burwell C, Robin E, Whaley R, Bickelmann A. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21 :811-18.
43. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112:568-79.
44. Kuhlo W, Doll E. Pulmonary Hypertension and the effect of tracheotomy in a case of Pickwickian syndrome. *Bull Physiopatol Respir* 1972 ; 8:1205-61.
45. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:923-34.
46. Sullivan C, Issa F, Berthoin-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
47. Guilleminault, C., R. Stoohs, A. Clerk, J. Simmons, and M. Labanowski. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992. 15: S13-S16.
48. Kales A, Malmstrom E, Kee H. et al. Effects of Hypnotics in sleep patterns, dreaming and mood state: Laboratory and home studies. *Biol Psychiatry* 1969;1:235-241.
49. Wagner D. Circadian Rhythm Disorders. In :*Handbook of Sleep Disorders*. Thorpy M (ed.) New York Marcel Dekker Inc. 1990.
50. Klink, M., and S. F. Quan.. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-546.
51. Smirne, S., M. Franceschi, P. Zamproni, D. Crippa, and L. Ferini-Strambi. Prevalence of sleep disorders in an unselected inpatient population. In C. Guilleminault and E. Lugaresi, editors. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*. Raven Press, New York. 61-71. 1983.
52. Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud et al.. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
53. Samet M., Wahl P.. The Sleep Heart Health Study: design, rationale and methods. *Sleep* 1997; 20:1077-1085
54. Dement W. Introduction . In: Chokroverty S (ed.) *Sleep Disorders Medicine*. Boston. Butterworth-Heinemann. 1994: 1-3.
55. Holland V, Dement W, Raynal D. Polysomnography responding to a need for improving communication. Presented at annual meeting of Sleep Research Society. Jackson Hole, Wyoming, 1974.
56. Horne, J. A., and L. A. Reyner.. Sleep related vehicle accidents. *BMJ* 1995; 310:565-567
57. Leger, D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994; 17: 84-93.
58. Young, T., J. Blustein, L. Finn, and M. Palta.. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20:608-613.