

Sleep and immune system

Sueño y sistema inmune

María Guadalupe Rico-Rosillo,¹ Gloria Bertha Vega-Robledo¹

Abstract

Sleep is a process that occupies one third part of the life of the human being, and it is essential in order for the individual to be able to maintain body homeostasis. It emerges as an important regulator of the immune system since, during sleep, the necessary functions to maintain its balance are carried out. On the other hand, decreased sleep has deleterious effects that alter the metabolism and produce an increase in the secretion of C-reactive protein, interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF). These cytokines activate NF- κ B; therefore, sleep disturbance can be a risk factor for the development of chronic inflammatory and metabolic diseases. Pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and TNF increase non-rapid eye movement sleep, whereas anti-inflammatory cytokines such as IL-4 and IL-10 decrease it. Sleep can modify the immune system function by inducing changes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. In turn, the circadian rhythm of hormones such as cortisol and adrenaline, which have a nocturnal decrease, favors different activities of the immune system. The purpose of the present review is to address different aspects of sleep and their relationship with the immune system.

Key words: Sleep; Sleep deprivation; Cytokines; Immune system; Inflammation

Este artículo debe citarse como: Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema inmune. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):160-170

ORCID

María Guadalupe Rico-Rosillo, ORCID: 0000-0002-3117-1617; Gloria Bertha Vega-Robledo, ORCID: 0000-0002-5816-1910

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Experimental, Ciudad de México, México

Correspondencia: María Guadalupe Rico-Rosillo.
gricor12@yahoo.com.mx

Recibido: 2018-02-22
Aceptado: 2018-02-27
DOI: 10.29262/ram.v65i2.359



Resumen

El sueño es un proceso que ocupa la tercera parte de la vida del ser humano y resulta imprescindible para que el individuo mantenga la homeostasis del organismo. Emerge como un regulador importante del sistema inmune, ya que durante el sueño se llevan a cabo las funciones necesarias para mantener su equilibrio. Por otro lado, la reducción de sueño tiene efectos adversos que alteran el metabolismo y produce incremento en la secreción de la proteína C reactiva, interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estas citocinas activan a NF- κ B, por lo que la alteración en el sueño puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas y metabólicas. Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF aumentan el sueño de movimientos oculares no rápidos y las antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 lo disminuyen. El sueño puede modificar la función del sistema inmune induciendo cambios en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y el sistema nervioso simpático. A su vez, el ritmo circadiano de hormonas como el cortisol y la adrenalina, que descienden en la noche, favorece diferentes actividades del sistema inmune. El objetivo de la presente revisión es abordar diversos aspectos del sueño y su relación con el sistema inmune.

Palabras clave: Sueño; Privación del sueño; Citocinas; Sistema inmune; Inflamación

Abreviaturas y siglas

FGF, factor de crecimiento de fibroblastos
GH, hormona del crecimiento
HPA, hipotálamo-pituitario-adrenal
IL, interleucina
LIF, factor inhibidor de leucemia
MHC, major histocompatibility complex
MIG, monoquina inducida por IFN- γ
MIP-2, proteína inflamatoria de macrófagos-2
MOR, sueño de movimientos oculares rápidos

NO MOR, sueño de movimientos oculares no rápidos
NT, natural killer
PCR, proteína C reactiva
PDGF-bb, factor de crecimiento derivado de plaquetas-bb
ROS, reactive oxygen species
SNS, sistema nervioso simpático
SWS, sueño de onda lenta
TNF, factor de necrosis tumoral
VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular

Introducción

El sueño es un proceso fisiológico asociado con periodicidad circadiana, durante el cual la conciencia, la respuesta a estímulos y la tasa metabólica se reducen.

Numerosas actividades disminuyen, mientras que otras se consolidan, como se ha señalado para la respuesta inmune y la memoria.¹

Durante el sueño hay restablecimiento de energía, eliminación de radicales libres, regulación endocrina y de la actividad eléctrica cortical, consolidación de la memoria y redistribución celular con aumento y activación de linfocitos T en nódulos linfáticos.

La privación, disminución o fragmentación del sueño producen alteraciones neuroinmunoendocrinas.

Sistema inmune

El sistema inmunitario contribuye a mantener la integridad del individuo eliminando elementos extraños o agentes infecciosos. Esta función la realiza mediante dos tipos de respuesta, la innata y la adaptativa.

Inmunidad innata

Constituye la primera línea de defensa del organismo contra el daño a tejidos e infecciones microbianas.² En ella participan varios tipos de barreras: meca-

nismos como la fiebre y la tos, barreras anatómicas —que incluyen diversas estructuras y numerosas células como neutrófilos, macrófagos, natural killer (NK), dendríticas, endoteliales, epiteliales, etcétera— y barreras químicas y fisiológicas, que incluyen moléculas como lisozima, defensinas, complemento, proteína C reactiva.

La activación de estas células deriva en una cascada de procesos inflamatorios que ayudan a contener una infección y a promover la curación, recuperación y regreso a la homeostasis.²

Inmunidad adaptativa

En ella, los linfocitos T o B responden a estímulos inflamatorios, citocinas y principalmente a la presentación de antígenos, como consecuencia se activan, proliferan y se diferencian. Esta respuesta es regulada por numerosas citocinas, entre otras, proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), activadoras (IL-2, IFN- γ) y antiinflamatorias (IL-10, factor de crecimiento transformante beta).

Citocinas

Ambos tipos de respuesta inmune, innata y adquirida, requieren una red de moléculas de señalización denominadas citocinas, las cuales son secretadas, además de las células inmunes por la mayoría de las células, entre las cuales se encuentran las neuronas. Las citocinas son un grupo diverso de proteínas de señalización intercelular que participan en la actividad y regulación de la respuesta inmune (a nivel local y sistémico). Estas moléculas participan, además, en numerosos procesos fisiológicos y se unen a las células diana a través de receptores específicos.

Las citocinas tienen cuatro propiedades: pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas y antagónicas. Por su importancia en la regulación del sueño se describen algunas.

- *IL-1*. Participa importantemente en la inflamación. Activa las moléculas endoteliales de adhesión intercelular facilitando la adherencia de células inmunes al endotelio y su migración a los tejidos.³ La producen numerosos tipos de células, entre ellas las neuronas, y presenta dos formas moleculares: α y β . En 1983, Kruege *et al.* encontraron la relación entre esta citocina y la regulación del sueño.⁴ Actúa como proinflamatoria y prosomnógena.^{5,6}

- *Factor de necrosis tumoral (TNF)*. Igual que la IL-1 es un pirógeno endógeno, proinflamatorio y prosomnógeno. Es producido por macrófagos y otras células presentes en el entorno inflamatorio, aumenta la expresión de moléculas clase II del MHC y de las moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) en macrófagos y células dendríticas. Cuando TNF e IL-1 se administran en animales de laboratorio en el sistema nervioso central o periférico son consistentemente somnógenos.^{7,8}
- *IFN*. Al tipo I pertenecen los α y β , que pueden ser producidos por casi todas las células y participa en la respuesta innata; el tipo II (γ), producido en mayor medida por macrófagos, linfocitos NK y Th1, participa principalmente en la respuesta adquirida, estimula la maduración de las células TCD8, la diferenciación de T y B y la activación de macrófagos. El tipo III (λ) es producido principalmente por las células epiteliales, tiene gran potencial antitumoral y antiviral.⁸
- *IL-2*. Induce crecimiento activación y diferenciación de T, es secretada fundamentalmente por linfocitos Th1. La producen también células presentadoras activadas, así como las células nerviosas, que la secretan principalmente en respuesta a las alteraciones emocionales.
- *IL-6*. Participa en el desarrollo de la célula B activada. Tiene propiedades proinflamatorias, quimioatrayentes y vasoactivas, induce fiebre y puede estimular al hígado para que sintetice proteínas de respuesta de fase aguda.⁸ En ratas modula el sueño de movimientos oculares no rápidos (NO MOR) y se sabe que contribuye a la somnolencia.⁹
- *IL-4, IL-10, IL-13*. Citocinas tipo Th2 consideradas antiinflamatorias son antisomnógenas.^{9,10}

Las interacciones neuroinmunes se llevan a cabo bajo condiciones anatómicas y fisiológicas específicas: participan en forma importante células de la glia, neuronas y células del sistema inmune, las cuales expresan receptores específicos y comparten señales procedentes de hormonas, neurotransmisores y citocinas.¹¹

Sueño

El sueño tiene un papel importante en la regulación de las respuestas innata y adaptativa; el sueño alte-

rado induce disminución de la inmunidad adaptativa y aumento de la innata.

El sueño es un proceso importante para el individuo, en particular para su cerebro; el sueño normal se requiere para que el sistema nervioso controle las respuestas ante estímulos externos y a su vez el cerebro regula el sueño para el bienestar del organismo. Algunas funciones del sueño propuestas por Stevens son consolidación de la memoria, conservación de la energía, restauración cerebral y regulación de la función inmune.¹² El sueño emerge como un importante regulador del sistema inmune.¹³

Fases del sueño

El sueño es un proceso que comprende diferentes ciclos de 90 minutos, a través de los cuales algunas partes del cerebro son activadas y otras desactivadas.¹⁴ Está integrado por los ciclos NO MOR y MOR.

- El sueño de movimientos oculares no rápidos (NO MOR) a su vez está dividido en cuatro etapas: 1 y 2 corresponden al sueño ligero; en las etapas 3 y 4 se lleva a cabo el sueño profundo del ciclo. Investigaciones recientes han designado a las etapas 3 y 4 como sueño de onda lenta (SWS, *slow-wave-sleep*) debido a las dificultades para distinguir su profundidad en estas dos etapas.
- El sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), en el cual se producen los sueños, la actividad del cerebro es similar a la de las horas de vigilia y hay un tono muscular bajo.

Para tener un sueño reparador, el ciclo NO MOR-MOR de 90 minutos se debe repetir entre cinco y seis veces durante la noche (7.5 a nueve horas).¹⁵ SWS predomina en la primera parte de la noche, mientras que el sueño MOR se produce en la parte avanzada de la noche (Figura 1).

La función del ciclo NO MOR es reparar los procesos neuronales necesarios para un desempeño mental y físico óptimo, mientras que la de MOR es la consolidación de la memoria y el desarrollo cognitivo (Cuadro 1).

La calidad y cantidad de sueño está influida por mecanismos biológicos (ritmos circadianos), regulados por el hipotálamo, la glándula pineal y el núcleo supraquiasmático, los cuales a su vez son afectados por los genes, la luz solar y otros factores ambientales.

Sueño y sistema inmune

El papel que el sueño desempeña en el mantenimiento y función del sistema inmune no se ha dilucidado completamente. Algunos estudios han demostrado que la privación de sueño puede tener efectos importantes sobre la función inmune, los niveles de citocinas y de los marcadores de inflamación, disminuyendo también la función de las células NK, los linfocitos T y los monocitos.^{16,17} Lo anterior concuerda con evidencias acumuladas en los últimos años, las cuales muestran que el sueño aumenta la defensa inmune¹⁸ por varios mecanismos, entre otros, el incremento de la memoria inmunológica y las funciones proinflamatoria y activadora que se desarrollan durante este periodo.

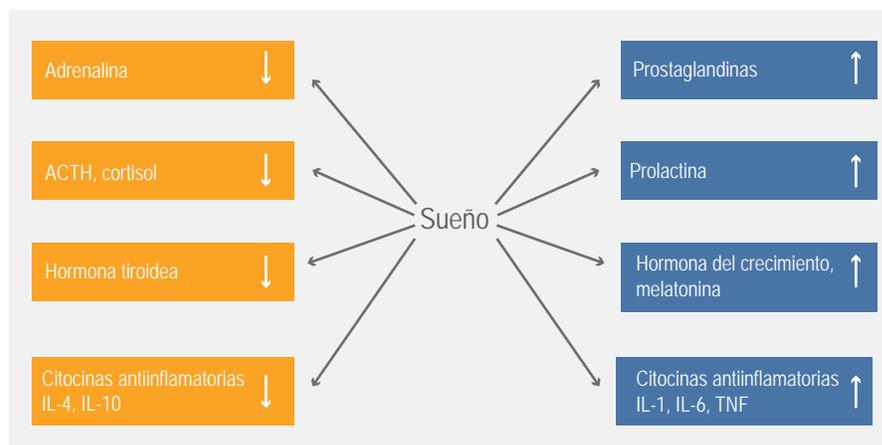


Figura 1. Principales citocinas y hormonas que participan en el sueño. En la izquierda, los elementos que disminuyen; a la derecha, los que aumentan durante el sueño

Cuadro 1. Ciclo del sueño	
No MOR	
Fase 1	Somnolencia (4-5 minutos)
Fase 2	Sueño ligero (45-50 minutos)
Fase 3	Inicia el sueño profundo (3-4 minutos)
Fase 4	Sueño profundo (20 minutos)
Fases 3 y 4	Sueño de ondas lentas
MOR	
Fase 5	Se presentan los sueños (20 minutos)

Este ciclo dura aproximadamente 90 minutos y se repite a lo largo de la noche.

En los humanos está demostrado que una noche de privación de sueño después de recibir una vacuna de hepatitis A disminuye la producción de anticuerpos, mientras que la respuesta inmune adaptativa es mejor si el individuo duerme después de la vacunación, ya que el medio proinflamatorio durante el sueño funciona como adyuvante.¹⁹ La activación inmune, la síntesis de proteínas y la proliferación celular, así como el aporte de energía y los cambios endocrinos que ocurren durante el sueño ayudan a mantener en buen estado al sistema inmune.²⁰

En animales infectados experimentalmente se demostró que la mortalidad disminuye si tienen un sueño completo después del desafío infeccioso, mientras que su privación los conduce a septicemia o, incluso, la muerte.^{21,22}

Por otro lado, se ha especulado que el sueño sirve para reasignar recursos energéticos de funciones relacionadas con la vigilia y los procesos que facilitan y promueven la respuesta inmune a los desafíos infecciosos.^{23,24} El movimiento nocturno de las células inmunes fuera del sistema circulatorio y posiblemente a los ganglios linfáticos permite que las células T y B tengan la primera exposición a antígenos extraños y se active la respuesta inmune adaptativa.²³

Patel *et al.* demostraron que tanto la reducción como la prolongada duración del sueño se asocian con mayor riesgo de padecer infecciones severas (por ejemplo, neumonía).²⁵

La reducción de sueño entre cuatro o cinco horas por noche tiene efectos adversos, entre los que se incluyen daño al estado neurocognitivo, al estado

de ánimo y al metabolismo.²⁶ Otros autores sugieren que el sueño reducido incrementa el riesgo de presentar aterosclerosis y enfermedades del corazón,^{27,28} resistencia a la insulina,^{29,30} obesidad³¹ y enfermedades cardiometabólicas,³² así como accidentes en el trabajo.³³

Acorde con lo anterior se puede decir que el sueño resulta esencial para la homeostasis del organismo.

Sueño y citocinas

Como se señaló en el rubro correspondiente, las citocinas desempeñan también funciones no inmunitarias, las cuales se presentan en ausencia de estímulos al sistema inmune. Estudios de la participación entre el sistema de citocinas y la conducta sueño-vigilia lo corroboran.³⁴ Las citocinas y sus receptores se expresan constitutivamente en células del sistema nervioso central de organismos sanos, donde interactúan con los circuitos del cerebro y los sistemas de neurotransmisores (serotoninérgico, GABAérgicos y colinérgico) que controlan el sueño.³⁵ Lo anterior les permite participar, además de la señalización inherente al sistema inmune periférico, en funciones como la regulación del estado de ánimo y de excitación.

Al menos dos citocinas (IL-1 y TNF) participan en la regulación del sueño fisiológico normal en un contexto diferente al de la activación inmune. Numerosos datos derivados de estudios electrofisiológicos, bioquímicos y genéticos moleculares apoyan su participación en la regulación de la conducta espontánea sueño-vigilia.³⁴ El TNF actúa dentro de una amplia red bioquímica orquestada para adaptar al sueño en la salud y enfermedad.³⁶

Kapsimalis *et al.* estudiaron la participación de las citocinas en la regulación espontánea del sueño NO MOR.³⁷ Los efectos de estas moléculas sobre el sueño están mediados por el sistema hormonal y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, TNF aumentan el sueño NO MOR espontáneo y las antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-13 lo disminuyen, tanto en humanos como en animales.³⁸

El mecanismo y el sitio donde las citocinas ejercen su efecto sobre el sueño no se conocen con exactitud, los datos que existen indican que la IL-1 β y el TNF- α actúan directamente sobre las neuronas del área implicada en la regulación del sueño (área

preóptica hipotalámica y cerebro basal anterior).³⁹ Cuando TNF, IFN- α o IL-1 β se administran en el cerebro de ratas y conejos aumenta la duración del sueño NO MOR, este efecto se puede eliminar con el suministro de Ac anti-IL-1 β , antagonistas para sus receptores (IL-1Ra) o fragmentos del receptor soluble de la IL-1.

El sueño NO MOR espontáneo se reduce en ratones con deleciones específicas de la IL-1 β o de receptores para el TNF- α .³⁹

Cuando hay exposición continua a citocinas y a moléculas de la inmunidad innata, como IFN- α , se reduce la continuidad y profundidad del sueño y se induce un patrón consistente con el insomnio y la excitación.⁴⁰

La IL-1 altera directamente patrones de descarga de las neuronas hipotalámicas implicadas en la regulación de la conducta sueño-vigilia.⁴¹ Estudios en ratones sugieren que IL-6 endógena puede actuar sobre los mecanismos reguladores del sueño MOR en forma diferente a IL-1 β o a TNF- α .⁴² En humanos, la administración de IL-6 incrementa el sueño SWS durante la segunda mitad de la noche, pero lo disminuye durante la primera mitad, esto probablemente debido a la estimulación del HPA.⁴³

La señal que dirige el aumento nocturno de las citocinas proinflamatorias se desconoce; se especula que durante el día (periodo de vigilia) se acumulan moléculas como las especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), nucleótidos y proteínas de choque térmico que actúan como estimuladores para la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales dan inicio a la respuesta inmune adaptativa.

Esta respuesta se ve favorecida durante el sueño nocturno, por el aumento de la IL-12 y el IFN- γ , que estimulan la producción de citocinas tipo Th1: IFN- γ e IL-2, activadoras de macrófagos y linfocitos respectivamente.

El sueño puede modificar la función del sistema inmune induciendo, además, cambios en las vías del estrés, es decir, el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS).

Sueño e inflamación

La privación parcial de sueño repetida por varios días produce incremento en la producción de proteína C reactiva (PCR),^{44,45} IL-6,^{46,47,48} TNF,^{49,50} e IL-1 β ,^{45,51} el cual persiste aún después de una noche completa

de recuperación del sueño. Estas moléculas activan a NF- κ B, la vía de control de transcripción clave en la cascada de señalización inflamatoria.⁵² La alteración en el sueño, posiblemente a través de efectos sobre la inflamación, puede contribuir a desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas.^{53,54} Estudios realizados en personas que duermen menos de cinco horas muestran que tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares,^{55,56} con una relación lineal entre la duración del sueño y los posibles riesgos.⁵⁷ Sugieren que la duración de un sueño óptimo es entre siete y ocho horas.

Yan *et al.* evaluaron en ratas el efecto de la privación de sueño en el perfil de diferentes citocinas y marcadores de inflamación. Para tal fin determinaron factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-básico, factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor inhibidor de leucemia (LIF), monoquina inducida por IFN- γ (MIG), proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2), factor de crecimiento derivado de plaquetas-bb (PDGF-bb) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). De este grupo, únicamente tres elementos (FGF-básico, LIF y MIG) participaron en la respuesta inflamatoria originada por la privación total de sueño durante 48 horas.⁵⁸

El periodo de sueño nocturno en los seres humanos se caracteriza por una profunda regulación sobre el HPA y el SNS, con disminución de los niveles sanguíneos de cortisol, adrenalina y noradrenalina. En contraste, mediadores que sirven para el crecimiento celular, diferenciación y restauración como la hormona del crecimiento (GH), la prolactina, la aldosterona y la melatonina aumentan en sangre durante el sueño.¹⁸

La GH aumenta en la circulación en las primeras horas de la noche, la aldosterona en las últimas horas y la prolactina toda la noche, lo cual tiene relación con el estado inmunológico y su actividad durante el sueño. En ratones se observó que la GH mejora el sueño NO MOR y, por el contrario, sus antagonistas lo reducen.⁵⁹

La melatonina se produce durante la fase de oscuridad, regula ritmos circadianos y tiene propiedades antioxidantes e inmunorreguladoras.⁶⁰ Aunado a esto aumenta la liberación de leptina por los adipocitos para evitar la sensación de hambre durante el sueño.⁶¹

El eje HPA incrementa su actividad durante la última parte del sueño nocturno y prepara al orga-

nismo para la actividad diaria. Así, el cortisol y las catecolaminas, que generalmente suprimen la función inmune, aumentan por la mañana, con lo cual se apaga la respuesta proinflamatoria evocada durante la noche⁶² (Figura 1).

En este contexto, numerosos experimentos muestran un patrón consistente de ritmos endocrinos e inmunológicos que reflejan un pico inflamatorio durante el sueño, mientras que la vigilia se asocia con actividad antiinflamatoria.⁶³ La alteración crónica del sueño activa las vías HPA y SNS,⁶⁴ que en forma conjunta inducen un estado proinflamatorio.

Ritmo circadiano, sueño y respuesta inmune

Las funciones de los sistemas biológicos se relacionan y dependen de que cada producto de sus genes sea secretado en el tiempo apropiado.

La dinámica entre las funciones de los genes, el tiempo y el ambiente está dictada en el organismo por el ritmo circadiano endógeno.⁶⁵

El ritmo circadiano humano es controlado por el reloj neurológico en el núcleo supraquiasmático y los relojes periféricos ubicados en casi todas las células incluso las del sistema inmune.

El ritmo circadiano y el sueño interactúan para apoyar la respuesta inmune específica o adaptativa. Lo hacen mediante la disminución de catecolaminas y supresores como el cortisol, que baja durante el sueño nocturno, y la liberación de adyuvantes

como la prolactina y la hormona del crecimiento,⁶⁶ que aumentan y favorecen la redistribución de los linfocitos.

En sangre periférica hay un pico de células T vírgenes y de memoria al inicio del periodo de descanso en humanos y animales.^{67,68} La disminución del cortisol durante el sueño nocturno libera células T CXCR4+ de la médula ósea, las cuales, sin el impedimento del cortisol,⁶⁹ penetran en nódulos linfáticos, lo que ocasiona su disminución en sangre durante el resto de la noche.⁶⁸

Para ingresar a los ganglios linfáticos, los linfocitos a través de la selectina L se unen a la adhesina nodal periférica de las células endoteliales altas venulares, se activan por unión de la quimiocina CXCL-12 con su receptor (CXCR4),⁷⁰ se adhieren con firmeza y migran al parénquima del ganglio (Figura 2).

En este sitio, las células dendríticas, que también migran en gran cantidad, presentan a través del MHC (*major histocompatibility complex*) el antígeno correspondiente a las células T vírgenes y las activan, lo que se ve favorecido por el aumento nocturno de las citocinas IL-2, IL-12 e IFN- γ .

Finalmente, en los linfocitos se expresa el receptor para esfingosina 1-fosfato, quimioattractante que abunda en sangre y permite su salida del ganglio, para que estas células puedan circular y realizar la función de patrullaje y vigilancia diurna.

A su vez, los patrones de circulación de las

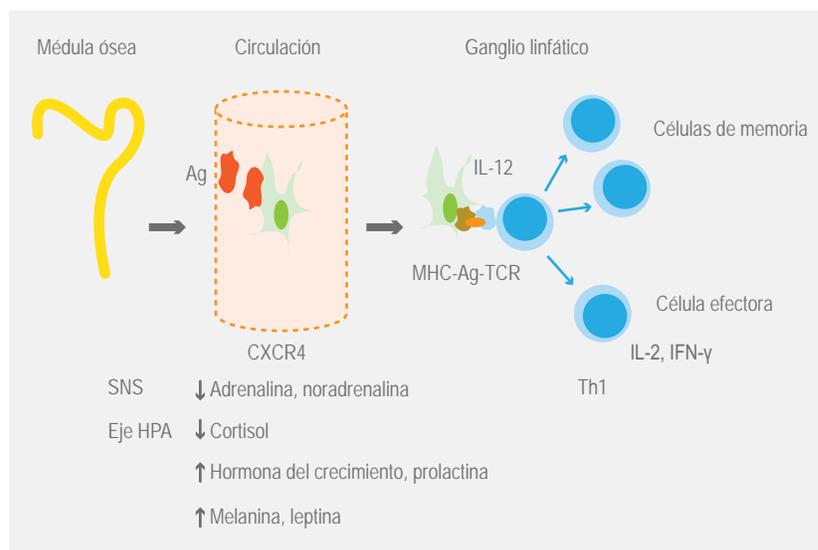


Figura 2. Durante el sueño nocturno, los linfocitos con una mayor expresión de CXCR4 migran a ganglios linfáticos donde son activados a través de la presentación del antígeno por células dendríticas. Elementos circulantes como el cortisol que disminuye y la prolactina que aumenta, favorecen la movilización celular

células madre hematopoyéticas correlacionan inversamente con el patrón circadiano que muestra la expresión de la quimiocina CXCL12 en la médula ósea.

Estos patrones son modulados por genes del reloj central a través de la secreción rítmica de hormonas adrenérgicas, las cuales son liberadas localmente en la médula ósea por neuronas del sistema nervioso simpático. El cortisol también participa modulando la expresión de CXCL12.⁷⁰

Las células madre hematopoyéticas circulantes se incrementan por la mañana y disminuyen en la noche,⁷¹ pero pueden aumentar por inflamación, hipoxia, daño tisular y ejercicio. Asimismo, el reloj circadiano se puede reprogramar por elementos externos (*zeitgebers*), por ejemplo, luz, hormonas y corticoides. Los niveles elevados de cortisol disminuyen la proliferación de células madre en la médula ósea.

Algunos estudios en humanos muestran que las células madre de diferentes tejidos pueden diferir en su reloj circadiano.⁷²

Conclusión

El análisis de estudios realizados hasta la fecha revela que la calidad del sueño y la respuesta inmune tienen una fuerte relación. La privación del sueño resulta en pobre función inmunológica: disminuye la producción de anticuerpos por vacunas, el número y la actividad de las células NK, así como la producción de IL-2 e induce incremento en la circulación de los marcadores proinflamatorios IL-6, TNF- α y proteína C reactiva.

El sueño insuficiente o los trastornos del sueño están relacionados directamente con enfermedades cardiovasculares, diabetes, sobrepeso, obesidad, estrés, accidentes y de manera importante con disfunción inmune y neurocognitiva.

Referencias

1. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):114-126. DOI: 10.1038/nrn2762
2. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201
3. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology.* EE. UU.: Garland Sci; 2011.
4. Krueger JM, Dinarello CA, Chedid L. Promotion of slow-wave sleep (SWS) by a purified interleukin-1 (IL-1) preparation. *Fed Proc.* 1983;42:356-360.
5. Krueger JM, Rector DM, Churchill L. Sleep and cytokines. *Sleep Med Clin.* 2007;2(2):161-169. DOI: 10.1016/j.jsmc.2007.03.003
6. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408-3416.
7. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;992(1):9-20. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03133.x
8. Vega GB. *Inmunología básica y su correlación clínica.* México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
9. Hogan D, Morrow JD, Smith EM, Opp MR. Interleukin-6 alters sleep of rats. *J Neuroimmunol.* 2003;137(1-2):59-66. DOI: 10.1016/S0165-5728(03)00038-9
10. Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity. *Front Biosci (School Ed).* 2011;3:632-642. DOI: 10.2741/176
11. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: Standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity* 2009;31:711-721. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.010
12. Stevens D. *Sleeps medicine secrets.* EE. UU.: Hanley & Belfus; 2004.
13. Irwin MD. Sleep and infectious disease risk. *Sleep.* 2012;35(8):1026-1026. DOI: 10.5665/sleep.1976
14. Hobson JA. *Dreaming: An introduction to the science of sleep.* EE. UU.: Oxford University Press; 2002.
15. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143-172. DOI: 10.1146/annurev-psych-010213-115205
16. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1756-1762. DOI: 10.1001/archinte.166.16.1756

17. Bollinger T, Bollinger A, Skrum L, Dimitrov S, Lange T, Solbach W. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(2):231-238. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03822.x
18. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012;463(1):121-137. DOI: 10.1007/s00424-011-1044-0
19. Spiegel K, Sheridan JF, Van-Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA.* 2002;288(12):1471-1472. DOI: 10.1001/jama.288.12.1469
20. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Inter Med.* 2010;267(6):543-560. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x
21. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol.* 1993;265 (5 Pt 2):R1148-R1154. DOI: 10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148
22. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(4):R905-R916. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905
23. Motivala S, Irwin MR. Sleep and immunity: cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Curr Dir Psychol Sci.* 2007;16(1):21-25.
24. Opp MR, Krueger JM. Sleep and immunity: a growing field with clinical impact. *Brain Behav Immunol.* 2015;47:1-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.03.011
25. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep.* 2012;35(1):97-101. DOI: 10.5665/sleep.1594
26. Spiegel K, Leproult R, Van-Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354(9188):1435-1439. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8
27. Axelsson J, Rehman J, Akerstedt T, Ekman R, Miller GE, Höglund CO, et al. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/T helper 2 balance in humans. *PLoS ONE.* 2013;8(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082291
28. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003;163(2):205-209. DOI: 10.1001/archinte.163.2.205
29. Lasselin J, Rehman J, Akerstedt T, Lekander M, Axelsson J. Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun.* 2015;47:93-99. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.10.004
30. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care.* 2003;26(2):380-384. DOI: 10.2337/diacare.26.2.380
31. Patel SR, Zhu X, Storer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009;32(2):200-204.
32. Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities. *Sleep Med.* 2016;18:19-35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.535
33. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Håko-Bjørngaard J. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries: the HUNT study. *Sleep.* 2014;37(11):1777-1786. DOI: 10.5665/sleep.4170
34. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev.* 2005;9(5):355-364. DOI: 10.1016/j.smrv.2005.01.002
35. Del-Gallo F, Opp MR, Imeri L. The reciprocal link between sleep and immune responses. *Arch Ital Biol.* 2014;152(2-3):93-102. DOI: 10.12871/000298292014234
36. Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, Nguyen JT, Gibbons CM, Veasey SC, et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Rev Med.* 2017;S1087-0792(17):30147-30148. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.10.005
37. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):481-484. DOI: 10.1097/01.mcp.0000183062.98665.6b
38. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):199-210. DOI: 10.1038/nrn2576

39. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye movement sleep. *Frontiers Biosci.* 2003;8:d520-d550.
40. Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR, et al. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry.* 2010;68(10):942-949. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.019
41. Manfredi A, Brambilla D, Bianchi S, Mariotti M, Opp MR, Imeri L. Interleukin-1b enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro. *Eur J Neurosci.* 2003;18(5):1041-1049. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02836.x
42. Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6 deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behav Immun.* 2005;19(1):28-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.02.003
43. Spoth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1578-1579. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4795
44. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):678-683. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.050
45. Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A, Jean-Louis G. Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group. *Sleep.* 2013;36(5):769-779. DOI: 10.5665/sleep.2646
46. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30(9):1145-1152.
47. Ferrie JE, Kivimaki M, Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Miller MA, Gimeno D, et al. Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *Amm J Epidemiol.* 2013;178(6):956-961. DOI: 10.1093/aje/kwt072
48. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1261:88-96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x
49. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119-2126. DOI: 10.1210/jc.2003-031562
50. Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, Van-Beers P, Langrume C, Guillard M, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. *Cytokine* 2011;56(2):318-324. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.06.002
51. Frey DJ, Fleshner M, Wright KP. The effect of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun.* 2007;21(8):1050-1057. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.04.003
52. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):538-540. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.004
53. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol .* 2013;11(8):965-971. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.021
54. Kinucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(11):718-727.
55. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador J, Meier-Ewert H. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):294-302. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.10.003
56. Sabanayagam C, Shankar A, Buchwald D, Goins RT. Insomnia symptoms and cardiovascular disease among older American Indians: the Native Elder Care Study. *J Environ Public Health.* 2011;2011:964617. DOI: 10.1155/2011/964617

57. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010;33(2):177-184.
58. Yang L, Li L, Xue J. Effects of total sleep deprivation on mouse cytokine levels. *Neuroimmunomodulation*. 2016;23:244-249. DOI: 10.1159/000452713
59. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and the disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):15-36. DOI: 10.1016/S0889-8529(01)00005-6
60. Barriga C, Madrid JA, Terron MP, Rial RV, Cubero J, Paredes SD, et al. The pineal gland: functional connection between melatonin and immune system in birds. *Biogen Amin*. 2004;18(3-6):147-176. DOI: 10.1163/1569391041501825
61. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1893-1899. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4864
62. Elenkov IJ, Kvetnansky R, Hashiramoto A, Bakalov VK, Link AA, Zachman K, Crane M, et al. Low-versus high-baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine profiles: presence of Lewis and Fischer-like neurohormonal immune phenotype in humans? *J Immunol*. 2008;181(3):1737-1745. DOI: 10.4049/jimmunol.181.3.1737
63. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:48-59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x
64. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):241-254. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.09.005
65. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015. DOI: 10.1126/science.aah4967
66. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(3):187-197. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.12.001
67. Lucas D, Battista M, Shi PA, Isola L, Frenette PS. Mobilized hematopoietic stem cell yield depends on species-specific circadian timing. *Cell Stem Cell*. 2008;3(4):364-366. DOI: 10.1016/j.stem.2008.09.004
68. Besedovsky L, Dimitrov S, Born J, Lange T. Nocturnal sleep uniformly reduces numbers of different T-cell subsets in the blood of healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(4):R637-R642. DOI: 10.1152/ajpregu.00149.2016
69. Cox JH, Ford WL. The migration of lymphocytes across specialized vascular endothelium. IV. Prednisolone act at several points on the recirculation pathways of lymphocytes. *Cell Immunol*. 1982;66(2):407-422. DOI: 10.1016/0008-8749(82)90190-3
70. Besedovsky L, Linz B, Dimitrov S, Groch S, Born J, Lange T. Cortisol increases CXCR4 expression but does not affect CD62L and CCR7 levels on specific T cell subsets in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(11):1322-1329. DOI: 10.1152/ajpendo.00678.2013
71. Giudice A, Caraglia M, Marra M, Montella M, Maurea N, Abbruzzese A, et al. Circadian rhythms, adrenergic hormones and trafficking of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(5):567-575. DOI: 10.1517/14728221003769887
72. Rogers EH, Fawcett SA, Pekovic-Vaughan V, Hunt JA. Comparing circadian dynamics in primary derived stem cells from different sources of human adult tissue. *Stem Cells Int*. 2017. DOI: 10.1155/2017/2057168