

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE MAYO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.  
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**AYER Y HOY DEL SÍNDROME DE TURNER**

***PAST AND PRESENT PERSPECTIVES  
OF TURNER SYNDROME***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

**SUEÑO, APRENDIZAJE Y MEMORIA**

***SLEEP, LEARNING AND MEMORY***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número



# AYER Y HOY DEL SÍNDROME DE TURNER

## *PAST AND PRESENT PERSPECTIVES OF TURNER SYNDROME*

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

### **Resumen**

Se describen aspectos actuales del síndrome de Turner. Clínicamente se destaca la importancia de casos fenotípicamente normales de difícil diagnóstico. De otra parte, a los criterios clínicos clásicos se añade, en la actualidad, la posibilidad de un diagnóstico precoz gracias a la ecografía prenatal. Pese a ello, el diagnóstico de síndrome de Turner se hace muchas veces muy tardíamente. Terapéuticamente, junto a las actuaciones tradicionales se cuenta hoy con la posibilidad de fertilizaciones *in vitro*, conseguidas ya con éxito, así como con la terapia con GH. En la serie presentada, la talla final con este tratamiento mejoró 6 cm, prácticamente, sobre la talla esperada, creyéndose que, en el futuro, con mayores conocimientos sobre el tema, los resultados serán aún más positivos.

### **Abstract**

Herein current aspects of the Turner Syndrome are described. Clinically, it is emphasized the importance of phenotypically normal cases that pose difficult diagnosis problems. On the other side, in addition to the classical clinical criteria, early diagnosis is possible through prenatal sonography. However, many times the diagnosis is made late in excess. Therapeutically, together with former intervention strategies, «in vitro» fertilization is feasible today and has been successfully achieved, as well as GH therapy; in the presented series final height improved 6 cms over expected height, and in the foreseeable future, with increasing knowledge advances further benefits can be anticipated.

I. En el día de hoy sabemos que el síndrome de Turner es debido a la ausencia de todo un cromosoma X o de un fragmento mayor o menor del mismo.

En el pasado, establecíamos el diagnóstico del síndrome de Turner sobre la base de un simple soporte clínico. Los criterios eran muy frágiles, y sobre todo muy estrechos, a tenor de nuestros actuales conocimientos. Se fundamentaba en un trípede sintomático: el de su dismorfia, el de su talla corta y el de su infantilismo.

La dismorfia parecía esencial, y se prestaba a pocos equívocos: la facies, el cuello, la nuca, el tórax, los brazos, las manos y dedos, etc., creíamos que permitían identificar todos los casos. Nada estaba más lejos de la realidad. De una parte, hoy sabemos que el fenotipo Turner se halla ausente en algunas observaciones; es lo que pudimos comprobar en 3 de nuestros 24 casos. Mas a este respecto del diagnóstico hay otro hecho interesante. Pese a ser muy características sus manifestaciones morfológicas, y patentes desde el nacimiento, añadidas a veces con los clásicos linfedemas del llamado síndrome de Bonnevie-Ullrich, el diagnóstico se hace muchas veces muy tardíamente. En nuestra serie, más de la mitad de los casos fueron diagnosticados adecuadamente tan sólo después de los ocho años de edad. Esto indica, evidentemente, una gran incultura médica al respecto, y de la cual, no sé si debe consolarnos el que en otros países, como Bélgica y Alemania, pase lo mismo; en el primero, Massa y col. (1) manifiestan que el 15 % de las enfermas se diagnostican antes del año de edad, un 8 % más hasta los cuatro años, y el resto en la infancia tardía, incluso en la adolescencia; Partach y col. (2) en Alemania, por su parte, indican que sucede algo parecido, o peor aún, pues hasta una de sus observaciones había sido operada de una coartación aórtica, complicación que sabemos es frecuente en el síndrome de Turner, y que, no obstante, no fue diagnosticada hasta bastante después.

Pero si hacemos mención de los retrasos en el diagnóstico no es por motivos puramente académicos; su importancia es considerable a la hora actual, en que disponemos de interesantes acciones terapéuticas cuya aplicación precoz tiene gran trascendencia, aparte de que podrían anticiparse también actuaciones de tratamiento sobre toda una amplia, y a veces peligrosa, patología (cardíaca, renal, tiroidea, auditiva, etc.) que, por frecuentemente asociada al síndrome de Turner, sería sospechada y reconocida tempranamente (3).

De todos modos, cabe la posibilidad de hacer un diagnóstico

prenatal en no pocos casos. La ecografía aplicada prenatalmente puede informarnos de la existencia de linfangiomas quísticos en el cuello; la gran mayoría de ellos serán síndromes de Turner. Igualmente es muy informativo el pliegue nucal (distancia entre la piel nucal y la parte posterior de la columna); medido al final del tercer mes de la gestación, no debe superar los 3 mm. Si lo hace, deberá sospecharse, ya una trisomía, ya un síndrome de Turner. En cualquiera de los casos, la confirmación del diagnóstico se impone mediante la práctica de un cariotipo en las células del líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

Estos hallazgos prenatales y los postnatales antes referidos, por otra parte, nos deben permitir, o nos deberían permitir, hacer el diagnóstico de todos los casos afectos de dismorfia. Sin embargo, y como hemos visto, hay un pequeño porcentaje de casos que no son dismórficos, y tampoco monosómicos, pero que si tienen una pérdida de material cromosómico X. En estos casos, llegamos al diagnóstico a través de la consideración del retraso en talla. Es curioso que, en nuestra experiencia, tan sólo en 8 casos las familias consultaron por la dismorfia de sus hijas (genuina dismorfia o linfedema), mientras que en 15 pacientes a los padres solamente les alertó el retraso en el crecimiento de sus hijas.

En el momento presente, y con una mayor cultura médica, parece que el problema del diagnóstico precoz debiera estar centrado exclusivamente en las niñas no dismórficas.

Desde luego que la corta talla fue uno de los rasgos clínicos turnerianos conocidos desde el principio. Afecta, según Saenger (4), y ésta es también nuestra experiencia, al 100 por 100 de los casos; es el rasgo más fidedigno del síndrome de Turner. Hoy, sabemos muy bien como se comportan estas niñas. Al nacer, su talla es ya más corta de lo normal; entre 2,5 y 3 cm menos. Igualmente el peso es algo inferior al de la media normal. Desde estos momentos el crecimiento va en desaceleración, acumulándose progresivamente una deficiencia con respecto a las niñas normales. Al final, la diferencia entre las niñas normales y las niñas Turner es de alrededor de 20 cm. La talla final de las niñas Turner en el estudio multicéntrico español de 1994 (5) fue de 142,9 cm, dato idéntico al que fuera publicado por Lyon (6) en sus conocidas gráficas sobre el crecimiento de las niñas con síndrome de Turner. Debe señalarse, no obstante, que la talla final de cada niña se halla influenciada por su talla genética. Por ello, las niñas escandinavas o del N. de Europa, alcan-

zan unas tallas sensiblemente superiores a las de las Turner meridionales; pero esto pasa, igualmente, con las niñas normales. Lo que sí es claro es que desde la vida intrauterina a la adulta, el retraso en talla es permanente y continuo. Por la acción acumulativa del mismo, es por lo que las desviaciones de la normalidad son cada vez mayores. En las gráficas de Tanner, superpuestas con las de Lyon, se ven nítidamente estas diferencias que, como indicamos, son progresivas. En nuestra experiencia, observamos que se pasaba de  $-2.02$  UDE para las gráficas de Tanner a los 4 años, a  $-3.41$  UDE a partir de los doce años, siendo nuestros datos parecidos a los publicados por Sawendhal y Davenport (7).

Si, como hemos dicho, el retraso en la talla es constante en el síndrome de Turner, pero hay casos sin dismorfia (se reclutan entre los que únicamente presentan una pérdida parcial de material cromosómico X, que no de todo un cromosoma), el problema del diagnóstico afectaría muy principalmente a este grupo de niñas. A tenor de estos hechos, parece que si no se quisiera perder diagnósticos, la práctica de una cariotipo sería obligada en toda niña que tuviera un importante retraso de crecimiento, y que no pudiera ser explicado claramente de otro modo. En principio, los síndromes de Turner sin dismorfia deberían reclutarse entre las niñas bajas, en general muy por debajo del p3, normales por lo demás, es decir, sin presentar ningún rasgo de dismorfia ni ninguna de las características complicaciones del síndrome de Turner: válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica, riñón en herradura, etc., puesto que de ser este el caso, el diagnóstico del síndrome de Turner sería muy sugerente. El problema es que para que ninguna enferma escapara al diagnóstico habría que hacer un cariotipo a algo así como al 5 % de toda la población femenina (todas las mujeres que estuvieran por debajo del p5), lo que supone un costo económico muy considerable. Una actuación de esta naturaleza supondría la realización en España de unos 7.500 cariotipos anuales por solo este motivo (se calcula el costo de un cariotipo en alrededor de 200 euros). Recientemente, y a pesar de todo, Savendhal y col. (7) propusieron que los cariotipos se efectuaran no sólo en aquellas niñas que se encontraran bajo un p5, sino también en aquellas que presentaran aisladamente, o asociadas, algunas características especiales (ver tabla 1). Evidentemente, y siguiendo estas directrices, el campo resulta enormemente amplio, y oneroso en consecuencia. Es por ello por lo que se ha tratado de delimitar algo el campo del grupo que debiera ser

TABLA 1

## CRITERIOS PARA SOLICITAR CARIOTIPO

1. Cualquier niña con uno o más de los siguientes síntomas:
  - Talla por debajo del p5
  - Pterigium colli
  - Linfedema periférico
  - Coartación aórtica
  - Pubertad diferida
  
2. Cualquier niña con dos o más de los síntomas siguientes:
  - Displasia de uñas
  - Paladar arqueado
  - 4.º metacarpiano corto
  - Estrabismo

SÄVENDAHL, L.; DAVENPORT, M. L., *J Pediatr* 137, 455, 2000.

investigado. En este sentido, Eggert y col. (8) sugirieron que puesto que las niñas afectas de síndrome de Turner tienen, proporcionalmente, un perímetro craneal superior al de otras niñas bajas (formas bajas variantes de la normalidad, familiares, disfunciones neurosecretoras, etc.), podrían seleccionarse los casos entre las que además de ostentar una baja talla poseyeran esta segunda circunstancia. Desgraciadamente, cuando se han hecho estudios comparativos entre los diversos grupos de niñas bajas y las Turner, se ha visto que hay demasiados solapamientos en los resultados obtenidos para que pueda ser aceptado este criterio como válido.

Finalmente, en cuanto a los rasgos clásicos, estaba el tema del infantilismo. Cuando se inició el conocimiento del síndrome de Turner, se señalaba que una de las características del mismo era la aplasia gonadal; el tejido gonadal noble no existía, y en su lugar aparecían unas cintillas de tejido conjuntivo carentes de células germinales. Se habló entonces de «agenesia» y de «disgenesia» gonadal. La realidad es que el primero de estos términos no parece el más adecuado. Los ovarios de los síndromes de Turner han existido y contenido folículos, como hemos tenido ocasión de observar en alguna recién nacida. Lo que ocurre es que la involución ovárica, que comienza ya en la vida fetal, y que de los 7.000.000 oocitos que tiene el feto normal, y que al nacer han disminuido a 2.000.000, y al llegar a la menarquía a 400.000, se mantiene a este ritmo gra-

cias a la presencia de dos cromosomas X. En ausencia o precariedad de uno de ellos la involución se acelera, tiene lugar una abiotrofia.

Parece lógico pensar, según esto, que para el normal desarrollo del ovario fueran necesarios alguno o algunos genes que se hallarían sobre el cromosoma X y que escaparían a la inactivación de éste. En caso de monosomía o delección, tales genes se hallarían tan sólo presentes en el otro cromosoma X, y serían haploinsuficientes. Los genes que regularían el desarrollo ovárico se hallarían ubicados en las llamadas regiones «críticas», situadas en el brazo corto, distales a Xp11, y en los brazos largos en Xq13-25 y Xq26-28.

Un punto interesante en relación con el infantilismo es el de la infertilidad de estas pacientes. Desde luego, ésta no es constante. Hay un pequeño porcentaje de casos en los que la pubertad se produce espontáneamente; hasta en un 16 % de los casos en algunas series (Birkebaek y col.) (9). En nuestra experiencia, tan sólo en un caso entre las 18 que habían llegado a la vida adulta. Algunas de las mujeres que alcanzaron la pubertad han sido capaces de concebir y tener hijos. En el grupo estudiado por Birkebaek y col. sobre más de 400 casos, tuvieron hijos un 8 % del total, si bien 2 de las mujeres fueron fertilizadas empleando óvulos de donantes.

Debe tenerse presente que los casos de fertilización pueden ser obtenidos no sólo en quienes hayan tenido pubertad espontánea, sino igualmente en casos de mujeres amenorréicas en quienes se hizo implantación de embriones, habiendo utilizado ya óvulos procedentes de hermanas de la paciente, o bien anónimos. Y es que el útero de las Turner amenorréicas puede ser adecuadamente preparado mediante el suministro de estrógenos, dado que el endometrio responde a estos últimos en manera satisfactoria, aunque no en todos los casos (más o menos en el 50 %, según Paterson y col.) (10).

Otro es el problema del final de los embarazos espontáneos. En un porcentaje alto, y variable según las diversas series, pero que viene a ser de alrededor de un 30 % en la mayoría de ellas, los niños nacen con diversas anomalías, de las que los síndromes de Down y las aneuploidías sexuales son las más comunes entre otras varias malformaciones congénitas.

II. Un aspecto de interés, y sobre el que todavía queda mucho por conocer, es el del diagnóstico cromosómico y sus implicaciones, dependientes éstas de los hallazgos que se observen. Lo caracterís-



tico, y conocido ya desde, más o menos, 50 años, es que en este síndrome existe la pérdida de un cromosoma sexual; en ocasiones, sin embargo, la pérdida se refiere a una parte más o menos importante del mismo. En nuestras observaciones, los cariotipos que hemos encontrado son los presentados en la tabla 2. Aparece claro que los casos 45X son los dominantes con mucho (58,3 %); así es la experiencia, también, de todo el mundo. En los demás existió pérdida de material X en más o menos abundancia, y en 3 de los casos reconocimos la existencia de mosaicismos. Seguramente estos datos que presento no se corresponden con absoluta fidelidad a la estricta realidad.

Hoy sabemos que en el conjunto de la población, la pérdida de material X es sumamente frecuente. Algunos autores, como Saenger (11), cifran esta contingencia en el 3 % de todos los embarazos femeninos; lo que sucede es que tan sólo el 1 % de los embriones así afectados sobreviven (3). De ello resulta que la frecuencia del síndrome de Turner en la vida postnatal afecta únicamente a 1/1.500 a 1/2.500 mujeres vivas, y que esta alteración cromosómica sea la causa más frecuente de abortos espontáneos; se estima que entre el 15 % y el 18 % de todos los abortos espontáneos reconoce este origen.

Parece pregunta obligada la de porqué o cuáles de entre los deficitarios en material X sobreviven. Posiblemente, la presencia, siquiera sea de forma casi testimonial, de dos cromosomas sexuales sea necesaria para la supervivencia. En el caso que nos ocupa, la presencia de dos cromosomas X. Si así fueran las cosas, habríamos de aceptar que todos los casos de síndrome de Turner que vemos en la vida postnatal serían mosaicos en una mayor o menor proporción. Cuando los exámenes cromosómicos se llevan a cabo con técnicas rutinarias, la frecuencia de mosaicismos es, como fue en nuestro caso, de un 12 % aproximadamente; incluso menor en otras series (6 % en la de Ferrández) (12). Sin embargo, cuando los estudios se realizan de modo muy cuidadoso y aplicando técnicas muy sofisticadas (hibridación *in situ* con fluorescencia, PCR, etc.), el número de casos se eleva enormemente, hasta más de un 70 % (11). Estos resultados parecen corroborar lo arriba expresado, en el sentido de que para la supervivencia y para una adecuada función placentaria sea indispensable la existencia de una línea celular normal en una proporción mayor o menor.

Mosaicismos también, parecen evidentes en todos los casos de

TABLA 2

CARIOTIPOS OBSERVADOS  
(n = 24)

45,X .....	14
46,XX,i(Xq) .....	5
46,XX,del(Xp) .....	2
45,X/46XX,i(Xq) .....	1
46,XX/46,XX,i(Xq) .....	1
45,X/46XX .....	1

TABLA 3

ASOCIACIONES OBSERVADAS  
(n = 24)

Tiroiditis .....	8
Otitis repetidas .....	6
Válvula aórtica bicúspide .....	3
Anomalías de la rotación renal .....	3
Riñón en herradura .....	2
Duplicación renal .....	1
Coartación aórtica .....	1
Glaucoma .....	1
Tortícolis .....	1
S. de Klippel-Trenaunay .....	1
S. de Dandy-Walker .....	1
Sin anomalías asociadas .....	9

Turner en los que espontáneamente ha tenido lugar la aparición de la pubertad, y más aún en los casos de fertilidad natural. En todos estos creemos indispensable la existencia de alguna línea 46XX, y sobre todo, parece también necesario que la línea 45X no sea muy abundante; en opinión de Birkebaek y col. (3), deben existir menos de un 10 % de células 45X para que pueda existir fertilidad. Una de las razones para ello ya fue expresada anteriormente: se precisan genes de las «regiones críticas» del X, en forma diploide, para el mantenimiento de los oocitos en el ovario hasta allá de la pubertad.

Dentro de los mosaicismos, requieren una particular atención los casos en los que exista un cromosoma Y, particularmente aquellos 45X/46XY. En ellos es frecuente el desarrollo de un gonadoblastoma, razón por la que se aconseja que tales casos deban ser gonadectomizados. Por temor a estos riesgos (los gonadoblastomas se malignizan frecuentemente), en algún momento ha podido ser recomendada la aplicación de técnicas refinadas, a todos los casos de síndrome de Turner, destinadas a la búsqueda de un cromosoma Y, por si pudiera existir un mosaico respecto de éste. La realidad ha sido que la frecuencia de positivos observada ha sido muy baja, y más aún, que cuando el mosaicismo es tan escaso como que para descubrirlo sea necesaria la aplicación de técnicas tan sofisticadas, la frecuencia de gonadoblastomas en tales casos, ha sido despreciable. No obstante, hay autores como Cervantes y col. (13), que re-

comiendan hacer los estudios cromosómicos con PCR, PRINS y FISH, a fin de identificar, hasta donde sea posible, si hay restos de Y, o no.

III. Respecto de la terapéutica, también se han producido en los últimos años avances interesantes.

En cuanto a la dismorfia, poco o nada han cambiado las cosas. Debe reconocerse que lo cierto es que no es tan deformante como para que requiera de manera ineludible actuaciones cosméticas. Sí que las requiere en algunos casos el pterigium, pues puede llegar a ser enorme; en tales pacientes se hace necesaria su escisión quirúrgica, prestando siempre gran atención, como en cualquier otra intervención quirúrgica, a las posibles cicatrices queloideas que pueden producirse, dado lo proclives que a las mismas son estas enfermas.

En situación parecida estamos también ante la común patología asociada que hemos observado en nuestras pacientes. Aunque no insistiremos en ello, sí que se tendrá siempre en cuenta la necesidad de tratar adecuadamente toda esta patología.

Tampoco incidiremos sobre el problema del infantilismo. La oportuna aplicación de una terapia estrogénica sustitutiva permite obtener un desarrollo sexual adecuado, como igualmente la producción de ciclos menstruales. En cuanto al momento de inicio de la terapia sustitutiva, en el pasado teníamos la tendencia a aplicarla tardíamente, en torno a los 14 ó 15 años, y hasta los 16, a fin de no comprometer en nada el crecimiento, dado que, poco o mucho, los estrógenos, acelerando el desarrollo óseo, podían promover un cierre adelantado de las líneas de crecimiento, con lo que éste quedaría detenido antes de lo que espontáneamente hubiera tenido lugar. En la actualidad, y existiendo una terapéutica eficaz sobre el retraso del crecimiento, el tratamiento con estrógenos lo hemos adelantado hasta los 12 años, al objeto de no diferir el inicio de la pubertad.

Algo que sí ha cambiado, y radicalmente, es la cuestión del retraso en talla. Ya hemos referido anteriormente, como la talla media definitiva de las niñas españolas con síndrome de Turner era de 142,9 cm, cuando las únicas actuaciones terapéuticas que se aplicaban eran los anabolizantes del tipo de la oxandrolona. Éstos, y los estrógenos suministrados en la fase arriba indicada, no nos proporcionan resultados dignos de mención. El crecimiento, prácticamente, no se modificaba.

Fue a partir del momento en que se dispuso con una cierta liberalidad de hormona de crecimiento como agente terapéutico, cuando las cosas cambiaron. Comenzó a emplearse en el síndrome de Turner, aun cuando no sabemos muy bien por qué, pues en la mayoría de los estudios publicados sobre la secreción de GH en las niñas con síndrome de Turner, los resultados comunicados refieren una secreción normal de aquélla [Wit y col. (14); Saenger (11), etc.]; ésta es también nuestra experiencia en unos pocos casos, en los que por simple curiosidad, exploramos con diversos estímulos (ejercicio principalmente) la secreción de GH. En la literatura, apenas existen otros trabajos que los de Pirazzoli y col. (15) en los que se refiere que la secreción espontánea nocturna es baja, y que con diversos estímulos, la respuesta que obtienen es inferior a 8  $\mu\text{g/l}$ . La idea general es la de que el retraso del crecimiento en el síndrome de Turner es debido a un problema génico. Incluso se ha llegado ya a identificar el gen ausente, el llamado SHOX (short stature homeobox-containing), ubicado en la región pseudoautosómica de los brazos cortos del cromosoma X, y que tiene su normal correspondencia en el cromosoma Y. La pérdida de aquella región en uno de los cromosomas X en el caso del síndrome de Turner, crearía una situación de haploinsuficiencia que sería la responsable del retraso en el crecimiento, así como de otras varias anomalías esqueléticas (acortamiento del 4.º metacarpiano, cúbito valgo, etc.) (16).

No obstante todo esto, desde hace ya unos cuantos años, y de una manera empírica, se comenzó a utilizar la GH en el síndrome de Turner; los resultados se han mostrado como muy satisfactorios en todas las observaciones realizadas.

Nosotros comenzamos a utilizarla en cuanto se pudo disponer del producto con libertad de aplicación en los síndromes de Turner. Lo suministramos a la dosis de 1 u/Kg/semana, siguiendo la misma pauta que aplicamos en los casos de deficiencia hipotálamo-hipofisaria de GH, esto es, inyectando la dosis alícuota diaria, por la noche, por vía subcutánea. Los períodos de tiempo durante los que hemos tratado a nuestras enfermas han sido variables. La media ha sido de 3 años y 4 meses, oscilando sus límites entre 1 año y 6 años y medio. La terapia se inició, por término medio, a los 13 años, y se interrumpió al alcanzarse una edad ósea adulta, esto es, cuando observamos que las líneas de crecimiento se habían cerrado. Los resultados que se han seguido nos han parecido

muy satisfactorios; considerando, además, que podrán ser mejorados cuando la terapéutica se inicie más precozmente y por períodos de tiempo más prolongados.

En nuestras enfermas, somos conscientes de que los casos que hemos analizado comenzaron su tratamiento tardíamente; ello fue debido a la posibilidad de aplicarlo sólo cuando la Seguridad Social autorizó a utilizar la hormona liberalmente en el síndrome de Turner.

Hemos seguido un grupo de 15 enfermas, en total, hasta que alcanzaron su talla adulta definitiva. Los resultados están recogidos en la tabla 4. Como puede advertirse, la talla media conseguida es de 148,2 cm, lo que supone 5,3 cm

más de la talla media esperada, a tenor de los datos más arriba referidos sobre el estudio colaborativo español. A ello, además, querríamos hacer algunas precisiones que aumentarían el optimismo. Una de nuestras pacientes, que no hemos querido excluir de la serie, pero que deforma y sesga un poco la talla media final, alcanzó una talla adulta definitiva de 137,5 cm, talla realmente muy baja, pero que se produjo en una niña cuya talla genética era ciertamente anómala, 145 cm. De otra parte, otra de nuestras enfermas inició el tratamiento a los 18 años, y se inició porque sus líneas epifisarias de crecimiento aún no estaban totalmente cerradas; pese a su enormemente tardía administración de GH, su respuesta fue positiva, si bien no superó los 142,5 cm, esto es, la media de los casos no tratados. Finalmente, también queremos hacer mención de otra circunstancia, sin duda casual. Nos referimos a que la talla genética de nuestro grupo fue bastante inferior a la media normal para la población femenina normal española. Esta última es de 162 cm, siendo así que la talla genética media de nuestras observaciones fue de 158,2 cm.

Si se tienen en cuenta estas tres circunstancias, pensamos que el resultado podría haber sido bastante más satisfactorio. No obstante, y con el fin de precisar mejor las cosas, hemos valorado en

TABLA 4

## TALLAS FINALES

154,4
145,5
151,6
150,3
148,3
145,0
141,5
154,5
137,5
153,2
149,0
149,6
146,0
142,5
154,0

n: 15    media:  $148,2 \pm 5,1$

TABLA 5

UDE RESPECTO A LAS TABLAS DE TANNER AL INICIO  
Y FIN DEL TRATAMIENTO. SALDO OBTENIDO (UDE)

<i>Inicio</i>	<i>Final</i>	<i>Saldo</i>
- 2,83	- 1,20	+ 1,63
- 3,05	- 2,78	+ 0,27
- 2,88	- 1,60	+ 1,28
- 1,64	- 1,22	+ 0,42
- 3,35	- 2,28	+ 1,07
- 4,43	- 2,83	+ 1,60
- 4,90	- 3,45	+ 1,45
- 1,95	- 1,13	+ 0,82
- 4,39	- 4,11	+ 0,28
- 1,61	- 1,30	+ 0,31
- 3,46	- 2,40	+ 1,06
- 2,72	- 1,90	+ 0,82
- 3,34	- 2,26	+ 1,08
- 3,62	- 3,00	+ 0,62
- 3,75	- 1,45	+ 2,30

n: 15      media del saldo:  $1,0 \pm 0,59$

TABLA 6

UDE RESPECTO DE LA TALLA GENÉTICA AL INICIO  
Y AL FINAL DE LA TERAPÉUTICA. SALDO OBTENIDO (UDE)

<i>Inicio</i>	<i>Final</i>	<i>Saldo</i>
- 2,77	- 1,10	+ 1,67
- 2,85	- 2,58	+ 0,27
- 2,70	- 1,40	+ 1,30
- 2,19	- 1,75	+ 0,44
- 2,74	- 1,57	+ 1,17
- 2,65	- 1,05	+ 1,60
- 3,12	- 1,67	+ 1,45
- 2,08	- 1,50	+ 0,58
- 1,53	- 1,25	+ 0,28
- 1,08	- 0,90	+ 0,18
- 3,21	- 1,90	+ 1,31
- 1,80	- 1,00	+ 0,80
- 2,14	- 1,40	+ 0,74
- 3,00	- 2,20	+ 0,80
- 3,75	- 1,23	+ 2,52

n: 15      Saldo medio:  $1,00 \pm 0,64$

unidades de desviación estándar (UDE) la situación de cada caso concreto.

Todas nuestras pacientes, al inicio del tratamiento, se hallaban en unas tallas inferiores a las estándar de Tanner (tabla 5). Al fin del mismo, todos los casos habían mejorado su situación, con una media de  $1,0 \pm 0,59$  UDE. Cuando estudiamos, igualmente, el comportamiento respecto de la talla genética, todos los casos mejoraron también: al final, la diferencia respecto de la talla genética se había reducido de media en  $0,83 \pm 0,48$  UDE (tabla 6).

Finalmente, y aun cuando somos conscientes de sus limitaciones, estudiamos la respuesta obtenida, considerando la predicción de talla adulta que establecimos al iniciar el tratamiento siguiendo el método de Bayley y Pinneau. En su conjunto obtuvimos una mejoría de  $3,8 \text{ cm} \pm 4,5$  en la talla final lograda.

En resumen, creemos que la terapia con GH permite obtener respuestas muy favorables, y que lo serán más aún cuando conozcamos con más precisión cuando deben comenzarse los tratamientos, a qué dosis y con qué pautas. Porque todavía existen muchas dudas y controversias al respecto.

Por lo regular, la mayoría de los autores siguen pautas similares, en cuanto a dosis, a las que hemos aplicado, señalándose, no obstante, que seguramente, con dosis más elevadas se lograrían respuestas más eficaces (Saenger). Respecto al comienzo del tratamiento, es claro que su empleo precoz mejorará las respuestas; en general se recomienda iniciarlo en cuanto la talla de la enferma se encuentre en, o por debajo, de un p5. Éste ha sido nuestro proceder en los últimos casos que hemos tenido la oportunidad de tratar, y que no han sido incluidos en los datos que presentamos porque se hallan todavía muy lejos de su talla final. En lo que concierne a la forma del suministro de la medicación, hay quien reparte la dosis semanal de GH por vía subcutánea, a días alternos, y quién lo hace a diario; esta última ha sido la norma que hemos seguido, manteniendo el mismo criterio que en el enanismo hipofisario, en el que, obrando así, hemos logrado mejores respuestas. En fin, hay quien todavía considera interesante el momento del día en que proporcionar la medicación, especialmente cuando se hace conjuntamente con la terapéutica sustitutiva con estrógenos; recomiendan en estos casos, que ambos medicamentos sean proporcionados en las horas de la tarde a causa de la modulación que se ejerce sobre los niveles de insulina, glucagón y relación IFG-I/IGFBP-3 (Naeraa y col.).

Querriamos, en última instancia, poner de relieve el enorme cambio producido en la evolución de los síndromes de Turner. De no saber qué hacer con la dismorfia, con el retraso en el crecimiento y con el infantilismo, hemos pasado a mejorar sustancialmente la talla, a mantener una buena imagen corporal desde el punto de vista sexual, y a lograr fecundaciones con óvulos fecundados o embriones, a sabiendas de que también pueden producirse aquéllas de modo espontáneo, si bien los riesgos para la descendencia en este último caso, como hemos indicado, no son pequeños. Estos progresos, tan importantes, han sido causa fundamental para que en los años más recientes, cuando a unos padres se les informa prenatalmente de que van a tener una hija afecta de un síndrome de Turner y de cuáles son sus posibilidades futuras, las solicitudes de proceder a un aborto preventivo, hayan disminuido en grado considerable (Liden y col., Verp y col., Donnai).

## BIBLIOGRAFÍA

1. MASSA, C. G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.: «Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height». *Pediatrics* 1991; 88: 1148-52.
2. PARTSCH, C. J.; RAFFENBERG, V.; SIPPEL, W. G.: «Screening for Turner syndrome by chromosome analysis Of all girls with short stature». *J Pediatr* 2000; 140: 140-1.
3. ROSENFELD, R. G.: «Turner' syndrome: A growing concern». *J Pediatr* 2000; 137: 443-44.
4. SAENGER, P.: «Growth promoting strategies in Turner' syndrome». *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4345.
5. FERNÁNDEZ, A.; LABARTA, J. I.; MAYAYO, E. et al.: «Talla final en el síndrome de Turner». *Endocrinología* 1994; 41 (sup 2): 26-30.
6. LYON, A.J.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B.: «Growth curve for girls with Turner' syndrome». *Arch Dis Childhood* 1985; 60: 932-35.
7. SÄVENDAHL, L.; DAVENPORT, T.M.L.: «Delayed diagnosis of Turner' syndrome». *J Pediatr* 2000; 137:445.
8. EGGERT, P.; PAUKAU, R.; OLDIS, H.D.: «How necessary is a chomosomal analysis in growth girls». *Clin Genet* 1990; 37: 351-4.
9. BIRKEBAEK, N.H.; CRÜGER, D.; HANSEN, J. et al.: «Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome». *Clin Genet* 2002; 61: 35-9.
10. PATERSON, W. F.; HOLLMAN, A. S.; DONALDSON, M. D.: «Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy». *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2002; 56: 359-65.
11. SAENGER, P.: «Turner' syndrome». *N Engl J Med* 1996; 335 (II): 1749-54.



12. FERRÁNDEZ, A.; LABARTA, J. I.; CALVO, M. et al.: «Síndrome de Turner». En POMBO, M.: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2002; 781-803.
13. CERVANTES, A.; GUEVARA-YÁÑEZ, R.; LÓPEZ, M. et al.: «PCR, PRINS, FISH analysis of structurally abnormal sex chromosomes in eight patients with Turner phenotype». *Clin Genet* 2001; 60; 385-92.
14. WIT, J. M.; MASSARANO, A.A.; KAMP, G.A. et al.: «Growth hormone (GH) secretion in Turner girls as determined by time series analysis», *Acta Endocrinol* 1992; 127: 7-12.
15. PIRAZZOLI, P.; MAZZANTI, L.; BERGAMASCHI, R. et al.: «Reduced spontaneous growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome». *Acta Paediatr* 1999; 88: 610.
16. KOSHO, T.; MUROYA, K.; NAGAI, T. et al.: «Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX. Implications for the development of Turner's syndrome». *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4613-21.
17. BRAMSWIG, J. H.: «Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome». *Endocrine* 2001; 15: 5-13.
18. NAERAA, R. W.; GRAVHOLT, C. H.; KASTRUP, K. W. et al.: «Morning versus evening administration of estradiol to girls with Turner syndrome receiving growth hormone. Impact on growth hormone and metabolism. A randomized placebo-controlled crossover study». *Acta Paediatr* 2001; 90: 526-31.
19. LINDEN, M.; BENDER, B. G.; ROBINSON, A.: «Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy». *Obstet Gynecol* 1996; 87: 468-75.
20. VERP, M. S.; BOMBARD, A. T.; SIMPSON, J. L. et al.: «Parental decision following prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormality». *Am J Med genet* 1988; 29: 613-22.
21. DONNAI, D.: «Genetic conseuling in the pre-pregnancy clinic». En Brock, D. J. H.; Rodeck, C. H.; Ferguson-Smith, M. A. eds.: *Prenatal Diagnosis and screening*. Edinburgh, Scotland. Churchill-Livingstone, 1992: 3-12.

## INTERVENCIONES

### Prof. Nogales Espert

Tras felicitar al Prof. Casado por la magnífica lección —como todas las suyas— que acaba de dictar, querría formularle 2 preguntas sobre la misma:

¿Qué circunstancias piensa usted que concurren en la producción de fenocopias del Síndrome de Turner?, ¿quizás se deban a genopatías aún no conocidas?

En su experiencia ¿ha encontrado usted algún caso de Síndro-

me de Turner con retraso mental o alguna alteración intelectual importante?

### **Prof. Escudero Fernández**

En primer lugar, felicitar al Prof. Casado por la oportunidad de traer a la Academia un tema tan interesante.

Quiero llamar la atención sobre la importancia del diagnóstico prenatal bioquímico y ecográfico que hacemos de forma sistemática en nuestro Departamento. Con respecto al ecográfico, la determinación de la somnolencia nucal entre la 11.<sup>a</sup> y 13.<sup>a</sup> semana se hace de forma obligatoria y ello evita o indica la práctica de la amniocentesis hacia la 16.<sup>a</sup> semana. Cuando la sonulencia es positiva, como en los casos que ha presentado el Profesor Casado, es obligada la amniocentesis a pesar de sus cada vez mínimos riesgos. Aprovecho para agradecer al Profesor Casado que me haya nombrado al presentar las fotos de pliegue nucal que le facilite.

Por otro lado, es claro que el diagnóstico de Síndrome de Turner hay que hacerlo por cariotipo, porque no siempre los signos clínicos, tales como cuello alado, tórax en escudo, cubitus valgus, etc., se dan en pacientes con una dotación de 45 cromosomas (45X0), ya que son frecuentes los casos de mosaicismos (cariotipos con una línea celular XO y otra 46XX) y que cursan con hipogonadismo hipergonadotropo y sobre todo de FSH y demás sintomatología, amenorrea, infantilismo, etc.

En cuanto al tratamiento, totalmente de acuerdo con el uso de estrógenos conjugados a dosis progresivamente aumentadas y hormona de crecimiento.

El que se queden embarazadas por técnicas de fertilización *in vitro* prestando su útero como un «útero de alquiler», es mejor que los excepcionales de casos de embarazo espontáneo en un Turner, en los que hay un aumento de fetos con cromosopatías.

Nada más, felicitarle nuevamente y agradecerle su conferencia.

### **CONTESTACIÓN DEL PROF. CASADO**

El Prof. Casado respondió a la primera pregunta planteada por el Prof. Nogales diciendo que, muy probablemente, la gran mayo-

ría de fenocopias se debían a mosaicismos que no pudieron ser diagnosticados.

Respecto a la segunda pregunta el Prof. Casado contestó que todos los casos de S. de Turner que él había tratado eran de inteligencia normal; incluso alguno de ellos había cursado una carrera universitaria. Conocía que se habían descrito algunas alteraciones intelectuales en estos pacientes, pero que él, personalmente, no había observado ninguna.



# **SUEÑO, APRENDIZAJE Y MEMORIA**

## ***SLEEP, LEARNING AND MEMORY***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

### **Resumen**

El tema «Sueño, Aprendizaje y Memoria» es de plena actualidad. Sobre él se ha escrito mucho en los últimos veinte años, publicaciones en las que existen grandes contradicciones. Esta situación es lógica porque es un tema complejo y, por tanto, sin soluciones sencillas. Quedan por precisar, tanto a nivel experimental básico como clínico, gran número de hechos, para cuya interpretación es necesario tener siempre una visión unitaria del funcionamiento del sistema nervioso del hombre.

Hoy podemos afirmar que para un correcto aprendizaje y procesamiento de la memoria es necesario que tenga lugar, normal y armónicamente, todo el ciclo vigilia-sueño, incluyendo los estados de transición interfases.

Son muchos los hechos que demuestran el especial y determinante papel del sueño REM en los mecanismos de consolidación de la memoria.

### **Abstract**

As a subject, «Sleep, Learning and Memory» is quite lively. Many papers have been published on this subject in the last 20 years. However, these papers present major contradictions. This is logic because it is a complex subjects and, consequently, without simple solutions. It is important to be precise, as much on a basic as on a clinical experimental level, in a large number of questions. For a correct interpretation of the data it is necessary to sustain a unified vision of human nervous system function.

Today we can affirm that, for correct learning and memory processing, a normal and harmonic sleep-wakefulness cycle, including the interphase transsition states, is essential.

Many findings demonstrate the special and determining role of REM sleep in the mechanisms of memory consolidation.

Comienzo hoy mi intervención con cierto miedo, acordándome del penoso espectáculo que proporcioné a esta audiencia al finalizar mi conferencia del año pasado. Gracias a todos por los detalles de comprensión y cariño que tuvisteis conmigo, que espero no tengan que repetirse este año.

He elegido un tema para mi charla en primer lugar porque lo creo de actualidad y también porque es un tema que me ha intrigado desde siempre y al que los últimos quince años he prestado una atención especial. Que el dormir bien tiene que ver con el aprendizaje y la memoria es una vivencia que tengo desde la mi primera infancia, como creo que le ocurre a toda persona con un poco de sentido común y alguna experiencia. Además de que mis padres nos educaron en una vida ordenada en las que ocho horas de sueño, siempre a la misma hora, acostarse y levantarse con las gallinas decía mi madre, como base de una actividad física e intelectual sanas y eficaces, no puedo olvidar la recomendación de mi abuela de que «lección dormida lección aprendida» que practiqué en mi vida como estudiante, como opositor y como profesor y lo sigo practicando en mi etapa como jubilado.

Desde mediados de los años ochenta he tratado de buscarle justificación científica a este convencimiento que he experimentado en la práctica durante tanto tiempo. Y creo que se la he encontrado y podría decir que en los últimos años hasta me he visto desbordado por la bibliografía y contradicciones conceptuales sobre el tema. A mediados de los años ochenta leí una serie de trabajos de psicólogos ingleses que demostraban, en estudios realizados en voluntarios estudiantes universitarios, problemas de aprendizaje relacionados con la falta de sueño o con una higiene irregular del sueño aunque comprendiera sólo algunos días de la semana. Por esa misma época (De Andrés et al., 1985) confirmamos utilizando pequeñas lesiones electrolíticas que la parte ventral del núcleo reticular oral del puente era una región especialmente relacionada con el sueño REM. Este sueño REM era sabido transcurría con un ritmo especial (ritmo theta) en hipocampo. El hipocampo era una estructura clave en el proceso de consolidación de la memoria (Zola-Morgan *et al.*, 1986). A principio de los años noventa demostramos que la parte ventral del núcleo reticular oral del puente es la única estructura del tronco del encéfalo cuya estimulación química con bajas dosis y pequeñas cantidades del agonista colinérgico carbachol produce una rápida y duradera aparición de sueño REM con todas sus manifes-

taciones bioeléctricas y comportamentales, también el ritmo theta (Reinoso-Suarez, *et al.*, 1990, 1994; Garzón *et al.*, 1998; para una revisión ver Reinoso Suárez *et al.*, 1999, 2001). Por estimulación eléctrica de esta estructura se produce ritmo theta en el hipocampo (Núñez *et al.*, 1991). Se había considerado como equivalente celular de la memoria una potenciación sináptica, que ocurre por largo tiempo por la estimulación repetitiva del hipocampo y que recibe el nombre de potenciación a largo plazo (Blis y Collingridge, 1993). Se había logrado con mucha más facilidad la potenciación a largo plazo en el hipocampo si el estímulo se aplica coincidiendo con los picos de las ondas «theta» del sueño REM (para una revisión véase Winson, 1993). Todos estos datos unidos nos hacían pensar en la importancia del sueño y especialmente el sueño REM en la consolidación de la memoria, y así comenzamos a explicarlo a nuestros alumnos del curso tercero de Medicina de Neurobiología y del doctorado de Neurociencia.

En una reciente publicación en la revista *Nature Neuroscience* se hacía una encuesta sobre los temas que el público en general desea leer en relación con Neurociencia (Herculano-Houzel, 2003). De entre 18 temas, entre los que encontraban enfermedades del sistema nervioso y su tratamiento, los seis temas que más interesan al público son: memoria, conciencia, aprendizaje, emoción, desarrollo y sueño, es decir, en orden inverso el primero, tercero y sexto los del título de esta charla. Ello demuestra el interés de estos temas, más aún si los unimos en un solo apartado.

En mi discurso de ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina el año 1995 sobre «Anatomía de la Memoria» definía el aprendizaje como el proceso de adquirir nueva información o conocimiento y habilidades y la memoria como la persistencia del aprendizaje de forma que pueda ser recuperado en un estado posterior (Reinoso-Suárez, 1995). Concluía que la memoria es la consecuencia usual del aprendizaje. Señalaba más adelante que sin memoria no hay conciencia, ni identidad personal, ni colectiva. Quizás sea esa la causa de que la memoria nos preocupe tanto a todos y, principalmente, a los que vamos cumpliendo cierta edad, pues no estamos convencidos de que nuestra memoria no sea más flaca que hace unos años.

También en ese mismo discurso resumí: «Existe en primer lugar un grupo de estructuras necesarias para el procesamiento de la información sensorial y el depósito de la información procesada, formado

por las cortezas sensitivas y las cortezas asociativas uni- y heteromodales, que se comunican a través de una red de conexiones bidireccionales. Destaca entre ellas la corteza prefrontal. Estas estructuras permiten la percepción, la memoria a corto plazo y son depósito de la memoria explícita. Un segundo grupo de estructuras, responsables de la consolidación de la memoria, está constituido por la formación del hipocampo y el tálamo medial. Ambos, hipocampo y tálamo, están, de forma más o menos directa, conectados con las cortezas asociativas. Están, también, unidos de forma directa con la corteza prefrontal, principalmente con su porción orbitaria medial, quizá un centro nodal de la red. El hipocampo y el tálamo medial actuarían durante un tiempo limitado sobre el resto de la red neuronal, hasta que se consolidaran las conexiones entre sus diferentes componentes, quizás por un mecanismo de potenciación a largo plazo. La corteza prefrontal actuaría no sólo durante el período de consolidación de la memoria, sino también durante el posterior uso de esa información, pues participa en los mecanismos de recuperación de la memoria.

Habría que añadir en este esquema a los núcleos talámicos laterales y al dorsomedial en su papel de relacionar áreas corticales asociativas entre sí, lo que contribuiría al procesamiento de la información. Igualmente es preciso recordar los sistemas bioquímicos troncoencefálicos y del prosencéfalo basal como moduladores para el correcto funcionamiento del tálamo y la corteza cerebral». Estos conceptos los trasladé a un esquema años más tarde que hoy reproduzco como figura 1.

En un trabajo posterior (Reinoso-Suárez, 1996) señalaba «El proceso de *consolidación en la memoria parece ocurrir esencialmente durante el sueño*, principalmente durante el sueño REM. En la vigilia los circuitos que integran el hipocampo y las cortezas asociativas están sometidos a estímulos externos en el procesamiento de nueva información y en la percepción. Durante el sueño estos circuitos funcionan por estímulos internos programados, que dan lugar a la actividad mental del sueño, principalmente los sueños que ocurren durante las fases de sueño REM (Winson, 1993; Reinoso-Suárez, 1993, 1995a). Soportes experimentales y motivaciones computacionales suponen la posibilidad de que se debe dormir para organizar representaciones corticales eficientes de experiencia (Sejnowski, 1995). Experimentalmente se ha comprobado que la supresión del sueño REM en individuos adultos dificulta el aprendizaje (Karni *et al.*, 1994; Smith, 1995; Buzsáki, 1996; Dotto, 1996)».



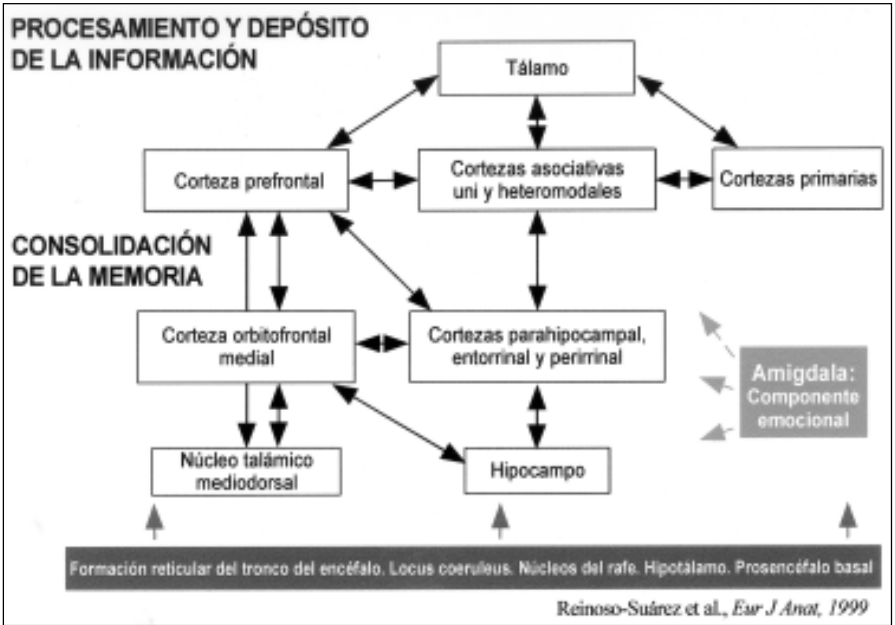


FIGURA 1.

En los pasados años me ocupé de la neurobiología de los diferentes estados del ciclo vigilia-sueño (Reinoso-Suárez, 1997, 1998, 1999). En estos trabajos expliqué que el sueño no es sólo un fenómeno activo, necesario y periódico, sino que es también un proceso variado y complejo. Hice desde el principio un esquema de la organización del ciclo vigilia-sueño que he ido simplificando en ocasiones posteriores y que esquematizo en la figura 2 (Reinoso-Suárez *et al.*, 1999, 2001; De la Roza y Reinoso-Suárez, 2000). Todos estos estados dependen de la actuación activa de extensas redes de estructuras nerviosas diferentes, estrechamente relacionadas entre sí como queda representado en la figura 2. En esta figura también observamos que en el sueño hemos diferenciado dos estados: el sueño NO REM y el sueño REM. El primero se ha dividido en el hombre en cuatro fases distintas que aquí unimos en una sola (Reinoso-Suárez, 1998). Las redes neuronales responsables de los estados o fases del ciclo vigilia-sueño utilizan neurotransmisores concretos, y, a su vez, están unidas entre ellas constituyendo una más extensa red que será la responsable del ciclo vigilia-sueño en la que podrá organizarse la secuencia del ciclo a través de las conexiones recípro-

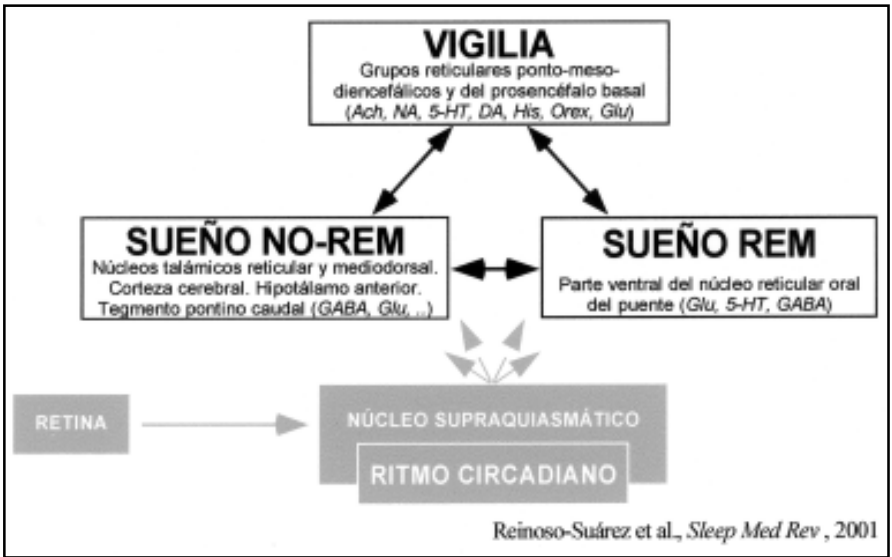


FIGURA 2.

cas entre todas las estructuras responsables de sus diferentes fases. Este ciclo tiene una duración de 24 horas y constituye por tanto un ritmo circadiano. Necesita de un *dador de tiempo* o marcapasos que es el núcleo supraquiasmático, situado en el hipotálamo anterior sobre el quiasma óptico (Fig. 2). El núcleo supraquiasmático impone un ritmo de entre 25 y 29 horas que debe ser modulado a las 24 horas del día, por factores ambientales y sociales, de los que el mejor conocido son los impulsos que le llegan de la retina.

La alternancia entre los diferentes estados del ciclo vigilia-sueño es el resultado de la interacción recíproca entre todas las estructuras envueltas en el control de estos estados. El paso de un estado a otro depende del equilibrio entre excitación e inhibición de las conexiones recíprocas entre esas estructuras. Así, por ejemplo, el balance entre excitación e inhibición de las conexiones entre las estructuras que controlan la vigilia y el sueño NO REM, con la parte ventral del núcleo reticular del puente, estructura que controla el sueño REM, aumentará o disminuirá la actividad neuronal en esta estructura. En el primer caso, la parte ventral del núcleo reticular oral del puente pondrá de acuerdo eficazmente la vasta red neuronal responsable de la inducción del sueño REM (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2000; Reinoso-Suárez *et al.*, 2001; Núñez *et al.*, 2002).

Lo mismo ocurrirá en el caso de la vigilia y el sueño NO REM (Fig. 2). Por ello es de gran importancia conocer las características anatómicas, bioquímicas y funcionales de las redes neuronales que conectan entre sí todas las estructuras responsables de los tres estados del ciclo vigilia-sueño.

La vigilia ocurre durante el día, aunque puede encontrarse algún episodio de vigilia intrasueño en la noche. Es necesaria la vigilia para que podamos tener «un conocimiento exacto y reflexivo de las cosas», y para que podamos «reconocernos en nuestros atributos esenciales y podamos conocer las modificaciones que experimentamos en nosotros mismos». Por tanto, sólo durante la vigilia somos conscientes, es decir, sólo durante la vigilia «sentimos, pensamos, queremos y obramos con pleno conocimiento de lo que hacemos» y «usamos plenamente nuestros sentidos y facultades». Es durante la vigilia cuando procesamos adecuadamente la información que llega a la corteza cerebral a través de los órganos de los sentidos y desde los propioceptores e intraceptores repartidos en nuestro organismo. Es, por tanto, necesaria la vigilia para que en nuestro sistema nervioso puedan realizarse los procesos cognitivos en sus diferentes categorías.

Durante el sueño, lo mismo que ocurre en el coma, hay pérdida de conciencia, en el primer caso fácilmente recuperable con la vigilia. Pero todos somos conscientes que durante el sueño existe una actividad mental, cuya más clara manifestación son los sueños. Se ha descrito que los sueños más vívidos y mejor organizados ocurren durante el sueño REM (Reinoso-Suárez, 1996, 1998; Braun *et al.*, 1997; Reinoso-Suárez *et al.*, 1999, 2001). Para muchos estos sueños están relacionados con los procesos de consolidación del aprendizaje en la memoria. Los sueños parece son la consecuencia de hacer consciente el tránsito de información entre las redes corticotalámicas responsables del procesamiento de información y depósito de memoria e hipocampo, y las otras estructuras responsables de la consolidación de la memoria, principalmente durante el sueño REM, como he señalado más arriba. De ahí que Hobson (2002) y su grupo quieran asimilar el papel del hipocampo a la consolidación de la memoria a la naturaleza de los sueños que ocurren durante el sueño REM (Stickgold *et al.*, 2001; Fosse *et al.*, 2003).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en afirmar que sea durante el sueño cuando se consolide la memoria, aunque tampoco se atreve nadie a negarlo de forma consistente. En los úl-

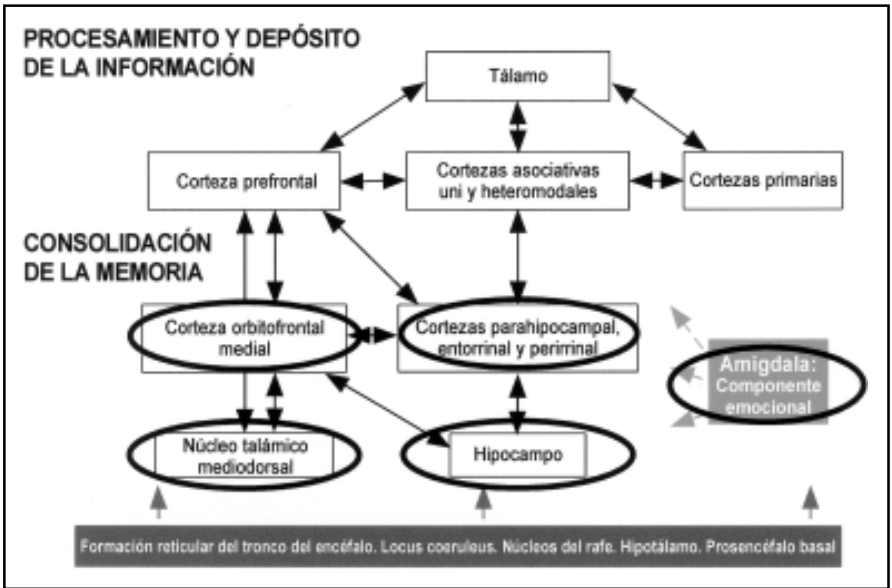


FIGURA 3.

timos años hay numerosa literatura sobre el caso, cuyo análisis formal llevaría mucho tiempo y nos conduciría a conclusiones que posiblemente nos confundirían más que dar luz sobre el tema. Por ello, voy en primer lugar a analizar a fondo cuatro publicaciones que creo son muy significativas y haré más tarde algunas consideraciones sobre otras que puedan permitirnos tener una visión constructiva del estado de la cuestión.

El criterio de selección de los dos primeros es que fueron motivo de la portada de dos revistas cualificadas en 2001: uno en el número de enero de *Neuron* y el otro en el número del 2 de septiembre en *Science*.

Louie y Wilson (2001) exponen en *Neuron* un trabajo sobre replicación de la experiencia espacial adquirida durante vigilia en el sueño REM siguiente, en patrones de descarga de larga duración de neuronas del hipocampo. Louie y Wilson parten del hecho demostrado: 1) de la importancia del hipocampo en los procesos de consolidación de la memoria; 2) de que células piramidales de CA1 se activan con localizaciones específicas en el espacio (place cells de O'Keefe Dostrovsky, 1971); y 3) de que con anterioridad habían demostrado que estas células muestran reactivación durante el sueño

NO REM dependiente de la experiencia previa durante la vigilia, en escalas de tiempo cortas (milisegundos) (Wilson y McNaughton, 1994). Esta última demostración fue el primer experimento básico que hacía pensar en una participación del sueño NO REM en la consolidación de la memoria. Sin embargo, aunque este tipo de actividad no se ha podido demostrar durante el sueño REM, los autores hacen las siguientes consideraciones: 1) la riqueza de los sueños en el hombre durante el sueño REM; 2) la demostración de la necesidad del sueño REM para ciertos tipos de aprendizaje, y 3) el discurrir el sueño REM con una actividad semejante a la vigilia (activación del EEG y ritmo theta en hipocampo). Todo ello les hace pensar que las neuronas del hipocampo deben tener durante el sueño REM una actividad que se relacione con la de la experiencia previa en vigilia y suponen que quizás el problema esté en la base de tiempo. Para resolverlo registran en ratas simultáneamente la actividad de muchas neuronas del hipocampo en vigilia y en sueño REM. Lo hacen en vigilia mientras las ratas recorren un laberinto circular en cuatro ensayos en cada uno de los cuales hacen las carreras de tres cuartos del circuito dejando de recorrer en cada una un cuarto diferente. Comprueban que hay unidades que descargan cuando la rata se encuentra en una situación específica del circuito en todos los ensayos que comprenden ese sitio. Otras neuronas descargan cuando reciben la recompensa, siempre en un lugar concreto del laberinto. Los patrones de velocidad de descarga neuronal, ordenados en el tiempo, que corresponden a las pruebas en el camino circular, de una duración desde decenas de segundos a minutos que se registran durante la vigilia, se reproducen durante los episodios de sueño REM posteriores, en las mismas neuronas y con la misma escala de tiempo. Durante estos episodios de sueño REM se reproduce también la modulación del ritmo theta en las mismas condiciones que en la experiencia de vigilia. Estos hallazgos demuestran que largas secuencias temporales de patrones de actividad multineuronal, que son sugestivas huellas dejadas por la memoria episódica, son reactivadas durante el sueño REM, y concluyen que tal reactivación es importante para el procesamiento y consolidación de la memoria y aprendizaje.

Si unimos estos resultados a los de Wilson y McNaughton (1994) comprobamos que ambos, sueño NO REM y sueño REM, pueden tener un papel importante en el procesamiento y consolidación de

la memoria, si bien el sueño REM con una participación más sólida y consistente.

La publicación en *Science* es realmente una sección especial dedicada a «Sueño, Sueños y Memoria» presentada por P. Stern y artículos de opinión de: P. Maquet, grupo de A. Hobson y J. Siegel.

Stern hace una breve aseveración, con contenidos principalmente conceptuales, y presenta a los articulistas P. Maquet (2001) —investigador del comportamiento del cerebro humano durante el sueño con métodos no invasivos, principalmente PET y resonancia magnética funcional— analiza el papel del sueño en el aprendizaje y la memoria y concluye que hay muchos hechos que contribuyen a afirmar esta participación, pero que aún los datos son fragmentarios y quedan muchas preguntas por contestar. Por su parte, R. Stickgold y colaboradores (2001), del grupo de Hobson —grupo dedicado al estudio neurofisiológico del sueño REM y al estudio psicológico de los sueños— meditan sobre el papel del sueño en el procesamiento de la memoria, así como sobre la naturaleza y función de los sueños. Concluyen que hay datos experimentales suficientes para asegurar un papel importante del sueño en el aprendizaje y consolidación de la memoria. Señalan que nuevas metodologías nos permitirán profundizar científicamente sobre la posible función de los sueños y los procesos biológicos que los sostienen. Finalmente, J. M. Siegel (2001) —investigador de la neurobiología del sueño REM y todos los procesos con atonía de origen troncoencefálico— critica la hipótesis de la consolidación de la memoria por el sueño REM. Concluye que, aunque el sueño es claramente importante para la adquisición y realización de forma óptima de tareas de aprendizaje, no se ha demostrado de forma incontrovertible que tenga un papel trascendente en la consolidación de la memoria.

Esta confusión y a veces inseguridad que se percibe de la lectura de estas revisiones muestran la realidad del estado actual de la ciencia sobre este tema. Muchas veces los conceptos son consecuencia de las distintas formas o perspectivas de observación. Unos quieren simplificar y en consecuencia no encuentran una solución fácil, otros comprenden la complejidad del tema y se animan con las nuevas aportaciones, aunque sólo sean pequeños granitos de arena a añadir a la gran montaña del conocimiento del procesamiento y consolidación del aprendizaje y la memoria y de la neurobiología y funciones del sueño. Desde 2001 son numerosas las publicaciones sobre sueño y memoria. Tenemos estudios en humanos, desde es-

tudios del comportamiento de unidades en el hipocampo (Staba *et al.*, 2002), privaciones de sueño (Rollinson *et al.*, 2003) hasta estudios con resonancia magnética funcional (Otten *et al.*, 2002), siendo más numerosas las publicaciones a nivel experimental básico. De todas ellas vuelvo a comentar dos, publicadas este año, una hecha en el hombre con resonancia magnética funcional y otra a nivel celular con técnicas funcionales, morfológicas y químicas.

El primer trabajo corresponde al grupo de Maquet publicado en el número del 15 de febrero (Maquet *et al.*, 2003). En él un grupo de individuos voluntarios fue entrenado en una tarea de persecución en la que la trayectoria diana sólo era predecible en el eje horizontal. La mitad de los componentes del grupo fueron privados de sueño en la primera noche después del entrenamiento. Tres días después se comprobó por resonancia magnética nuclear los cambios en la actividad cerebral cuando seguían la trayectoria aprendida o una nueva trayectoria. El grupo de los que habían dormido realizaban mejor la prueba aprendida en comparación con los privados de sueño. Y su actividad cerebral era mayor en el surco temporal superior. También se observó un aumento de la conectividad cerebral entre el surco temporal superior y cerebelo y entre el área frontal de movimientos oculares y área suplementaria de movimientos oculares en este grupo. Estos resultados demuestran cambios plásticos relacionados con el sueño durante el aprendizaje de habilidades motoras. Igualmente señalan que el sueño tiene un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria que, sin embargo, parecieron iniciarse en la vigilia porque los privados de sueño, aunque no tan bien como los que durmieron, realizaron algo mejor la prueba aprendida que tres días antes.

El otro trabajo es de Thomas Klausberger *et al.*, publicado en el número de *Nature* del 15 de febrero (Klausberger *et al.*, 2003). Estudian el comportamiento de tres diferentes tipos de interneuronas del hipocampo —reconstruidas y visualizadas en su totalidad, definidas por su actividad sináptica así como por sus marcadores neuroquímicos— en actividades funcionales del hipocampo que corresponden a distintos estados del ciclo vigilia-sueño. El patrón de descarga de cada tipo de neurona individualmente es remarcablemente estereotipado y proporcionan un comportamiento único e individual en cada caso. Concluyen que los diferentes tipos de interneuronas del hipocampo, que inervan partes distintas de las células piramidales, deben coordinar la actividad de las células piramidales en una manera temporal-

mente distinta y dependiente del estado funcional del cerebro. Ello llevaría a hipotetizar que cada interneurona se comporta funcionalmente de forma diferenciada en los distintos estados del ciclo vigilia-sueño. Los autores insisten en la importancia de estos hallazgos para suponer el papel del hipocampo en los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de información. Podríamos deducir que en cada estado tiene un papel diferente cada tipo de interneurona. E, igualmente, que el hipocampo está participando en estos procesos en todos los estados del ciclo vigilia-sueño.

Estas y otras muchas publicaciones confirman la participación del sueño en los mecanismos del aprendizaje y consolidación de la memoria. Sin embargo, en mi caso hay varios hechos que me hacen pensar en un papel especial del sueño REM en estos mecanismos. Así: 1) el hecho de que las ondas theta del hipocampo se dan de forma marcada en el sueño REM; 2) que las estructuras responsables del sueño REM en el tronco del encéfalo son también las responsables de la generación de estas ondas; 3) que los sueños más vívidos y organizados se producen durante esta fase del sueño; y 3) la demostración a nivel básico y clínico de la participación y necesidad del sueño REM para ciertos tipos de aprendizaje.

TABLA I

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL MEDIDO  
POR PET DURANTE SUEÑO REM

***Aumenta:*****Formación reticular pontina** y mesencefálica

Vermis cerebeloso

Hipotálamo y **tálamo****Ganglios basales, amígdala**, prosencéfalo basal**Cortezas orbitofrontal medial, cingular anterior, parahipocampal e insular anterior****Hipocampo**

Cortezas asociativas unimodales

***Disminuye:***Cortezas sensitivas primarias (**corteza visual primaria**)**Cortezas prefrontal dorsolateral y orbitofrontal lateral**Circunvoluciones angular y **supramarginal****Corteza cingular posterior**



Pero, sobre todo, desde hace unos años, hallazgos en la actividad cerebral medida por el aumento del flujo sanguíneo cerebral por PET durante el sueño REM, me confirmaron la importancia del sueño REM en la consolidación de la memoria (Reinoso-Suárez *et al.*, 1999). Efectivamente, si nosotros comparamos las estructuras, que de acuerdo con la mayor parte de los autores que han estudiado el flujo sanguíneo cerebral regional durante el sueño REM representados en la tabla I, aumentan este flujo durante el sueño REM y las comparamos con las estructuras responsables de la consolidación de la memoria en la figura 1, observamos con sorpresa que son las mismas estructuras. En esta tabla están en negrita las estructuras que disminuyeron o aumentaron el flujo sanguíneo cerebral de acuerdo con más de un autor. Así observamos que aumenta el flujo en la formación reticular pontina, hecho que es consistente con el encontrarse en esta región la estructura responsable de la organización, generación y mantenimiento del sueño REM (Reinoso Suárez, *et al.*, 1994, 1999, 2001; Garzón *et al.*, 1997, 1998; Reinoso-Suárez, 1998). El aumento del flujo en tálamo se hace especialmente en su parte medial, a nivel del núcleo dorsomedial, que, como vemos en la fig. 1, es una estructura esencial en la consolidación de la memoria. Los ganglios basales, aunque no están en la figura 1, son también esenciales en la consolidación de la memoria y de una forma imprescindible en la memoria implícita de habilidades. La siguiente estructura en negritas, la amígdala, es esencial para la memoria, especialmente el componente emocional tan importante en muchos casos para su consolidación. Igualmente son imprescindibles en diferentes aspectos las cortezas orbitofrontal medial, insular y cingular anteriores, y la circunvolución parahipocampal en la que se encuentran las cortezas perirrinal, entorrinal y parahipocampal propiamente dicha. Numerosos hallazgos demuestran la importancia de todas estas estructuras en el proceso de consolidación de la memoria, unas no sólo como camino imprescindible de las relaciones entre hipocampo y cortezas asociativas, sino también con misiones específicas en las funciones de adquisición y recuperación de la información objeto de la memoria. La corteza orbitofrontal medial tenemos que considerarla como región nodal que es necesaria para ensamblar y analizar experiencias pasadas y presentes, uniendo experiencias y objetivos personales con señales externas, para así organizar la conducta más adecuada (Cavada *et al.*, 2000). Y, finalmente, el hipocampo estructura imprescindible para la consolidación

de la memoria (para fundamentar bibliográficamente todo este apartado, ver Reinoso-Suárez, 1995, 1996; Reinoso-Suárez *et al.*, 1999).

Todos estos últimos hechos queda gráficamente representados en la figura 3 en la que hemos envuelto en una elipse las estructuras que se activan durante el sueño REM, que son, como he dicho, las responsables de la consolidación de la memoria. Lo que, como señalaba, confirma que el sueño REM tiene un papel importante en la consolidación de la memoria. Sin embargo, el que sean estas estructuras las que se activen durante el sueño REM, para otros autores es la causa de las características de los sueños que ocurren durante el sueño REM. Los sueños que ocurren durante el sueño REM suelen ser vivos, intensos, grotescos y emocionales. Ello es debido, posiblemente, a la activación de las cortezas límbicas; y también, por carecer de la influencia moderadora de la corteza prefrontal (Braun *et al.*, 1997). Tampoco es cierto que sean siempre así los sueños que ocurren durante el sueño REM y se siguen activando las mismas estructuras.

Antes de terminar me gustaría hacer algunas consideraciones que opino de interés: la primera corresponde a una reciente afirmación en la revista *TINS* de Cahil, McGaugh y Weinberger (2001), tres clásicos del estudio de la memoria. Señalan que hemos aprendido mucho en los últimos cien años sobre la neurobiología del aprendizaje y la memoria. Hemos, igualmente, aprendido de cómo y cómo no debemos investigar sobre este complejo proceso. Sin embargo, con el rápido crecimiento del área y la influencia de investigadores no familiares con este pasado, esta lección crucial falla hoy demasiado a menudo en guiar la investigación. Tenemos la necesidad de señalar cuidadosamente la distinción aprendizaje/ejecución, contar igualmente con pensamientos sintéticos y reduccionistas, y evitar la seducción de la simplicidad. Yo siempre he informado a mis discípulos y alumnos que cualquier solución sencilla a un problema en sistema nervioso, más si está relacionada con la conducta del hombre, tiene todos los visos de ser falsa. A lo largo de más de cincuenta años dedicados al estudio del sistema nervioso he comprobado que muchas propuestas sencillas, que como tales tuvieron un gran éxito principalmente en revistas muy destacadas, se ha demostrado sistemáticamente que eran falsas. Es verdad que la polémica que despertaron algunas de ellas han contribuido a un desarrollo marcado de ese área de la neurociencia. Es importante tener claro por una parte la unidad del sistema nervioso y por otra que toda función se estructura en extensas redes

neuronales, el conocimiento de las mismas, sus componentes, neurotransmisores, organización sináptica y relación con otras redes responsables de otras funciones es imprescindible para conocer su forma de acción. Todo ello debemos tenerlo en cuenta al hablar de sueño, aprendizaje y memoria.

La segunda consideración es la complejidad y la diversidad de hallazgos, algunos de los cuales hemos señalado en las relaciones sueño, aprendizaje y memoria. En ellas hemos visto que una mayoría de hechos demuestran que el ciclo vigilia-sueño en sus diferentes fases tiene un importante papel en el procesamiento de la información, en el aprendizaje y en la memoria.

Y la tercera es la consideración de la «Hipótesis secuencial de aprendizaje y sueño» de Ambrosini y Giuditta que revisaron en *Sleep Medicine Review* en 2001. Según estos autores, para la adquisición de nuevas memorias es importante la interacción secuencial de los estados de vigilia —sueño NO REM—, transición a sueño REM —sueño REM—, vigilia, así como el tiempo proporcional de duración de sueño NO REM, estado de transición y sueño REM. Ellos lo demuestran experimentalmente y el examen cuidadoso de todas las experiencias científicas y de observación, más el sentido común, confirman su validez.

De esta forma, hemos podido resumir nuestro trabajo en las siguientes conclusiones:

1. Las relaciones «sueño, aprendizaje y memoria» es un problema complejo sobre el que existe abundante información. Sin embargo, es importante precisar gran número de hechos, siempre con una visión unitaria del funcionamiento del sistema nervioso del hombre.
2. Para un correcto aprendizaje y procesamiento de la memoria es necesario que tenga lugar, normal y armónicamente, todo el ciclo vigilia-sueño, incluyendo los estados intermedios.
3. Son muchos los hechos que demuestran el especial papel del sueño REM, y los sueños que en él ocurren, en los mecanismos de consolidación de la memoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- AMBROSINI, M. V.; GIUDITTA, A. (2001): «Lerning and sleep: the sequential hypothesis». *Sleep Med Rev* 5: 476-490.
- BLISS, T.V.P.; COLLINGRIDGE, G.L. (1993): «A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus». *Nature* 361: 31-39.

- BRAUN, A.R.; BALKIN, T.J.; WESENSTEN, N.T.; CARSON, R.E.; VARGA, M.; BALDWIN, P.; SELBIE, S.; BELENKEY, G.; HERSCOVITCH, P. (1997): «Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle». *Brain* 120: 1173-1197.
- BRAUN, A.R.; BALKIN, T.J.; WESENSTEN, N.J.; GWADRY, F.; CARSON, R.E.; VARGA, M.; BALDWIN, P.; BELENKI, G.; HERSCOVITCH, P. (1998): «Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep». *Science* 279: 91-95.
- BUZSÁKI, G. (1996): «The hippocampo-neocortical dialogue». *Cerebral Cortex* 6: 81-92.
- CAHILL, L.; MCGAUGH, J.L.; WEINBERGER, N.M. (2001): «The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember». *Trends Neurosci* 24: 578-581.
- CAVADA, C.; COMPAÑY T.; TEJEDOR, J.; CRUZ.RIZZOLO, R.J.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2000): «The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review». *Cerebral Cortex* 10: 220-242.
- DE ANDRÉS, I.; GÓMEZ-MONTOYA, J.; GUTIÉRREZ-RIVAS, E.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1985): «Differential action upon sleep states of ventrolateral and central areas of pontine reticular field». *Arch Ital Biol* 123: 1-11.
- DE LA ROZA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2000): «Ultrastructure and synaptic organization of axon terminals of the ventral part of the oral pontine reticular nucleus». *J Comp Neurol* 418: 93-105.
- DOTTO, L. (1996): «Sleep stages, memory and learning». *Can Med Assoc J* 154: 1193-1196.
- FOSSE, M.J.; FOSSE, R.; HOBSON, J.A.; STICKGOLD, R.J. (2003): «Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? *J Cogn Neurosci* 15: 1-9.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1997): «Neocortical and hippocampal electrical activities are similar in spontaneous and cholinergic-induced REM sleep». *Brain Res* 766: 266-270.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): «Sleep patterns after carbachol delivery in the ventral oral pontine tegmentum of the cat». *Neurosci* 83: 1137-1144.
- HERCULANO-HOUZEL, S. (2003): «What does the public want to know about the brain?». *Nat Neurosci* 6: 325.
- HOBSON, J.A. (2002): «Dreaming. An introduction to the science of sleep». Oxford University Press. New York.
- KARMI, A.; TANNE, D.; RUBENSTEIN, B.S.; ASKENASY, J.J.; SAGI, D. (1994): «Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill». *Science* 265: 679-682.
- KLAUSBERGER, T.; MAGILL, P.J.; MÁRTON, L.F.; ROBERTS, J.D.B.; BOBDEN, P.M.; BUZSÁKI, G.; SOMOGYI, P. (2003): «Brain-state and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*». *Nature* 421, 844-848.
- LOUIE, K.; WILSON, M.A. (2001): «Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep». *Neuron* 29: 145-156.
- MAQUET, P. (2001): «The role of sleep in learning and memory». *Science* 294: 1048-1052.
- MAQUET, P.; PÉTERS, J.-M.; AERTS, J.; DELFIORE, G.; DEGUELDRE, C.; LUXEN, A.; FRANCK, G. (1996): «Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming». *Nature* 383: 163-166.

- MAQUET, P.; SCHWARTZ, S.; PASSINGHAM, R.; FRITH, C. (2003): «Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional resonance imaging». *J Neurosci* 23: 1432-1440.
- NOFZINGER, E.A.; MINTUN, M.A.; WISEMAN, M.B.; KUPFER, D.J.; MOORE, R.Y. (1997): «Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study». *Brain Res* 770: 192-201.
- NÚÑEZ, A.; DE ANDRÉS, I.; GARCÍA-AUSTT, E. (1991): «Relationships of nucleus reticularis pontis oralis neuronal discharge with sensory and carbachol evoked hippocampal theta rhythm». *Exp. Brain Res* 87: 303-308.
- NÚÑEZ, A.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; DE ANDRÉS, I., AND REINOSO-SUÁREZ, F. (2002): «Firing activity and postsynaptic properties of morphologically identified neurons of ventral oral pontine reticular neurons». *Neurosci* 115: 1165-1175.
- OTTEN, L.J.; HENSON, R.N.A.; RUGG, M.D. (2002): «State-related and item-related neural correlates of successful memory encoding». *Nature Neurosci.* 5: 1339-1344.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1995): *Anatomía de la Memoria*. Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina, Madrid.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1996): «Neurobiología de la memoria en el hombre y otros primates». En *¿Cómo funciona el cerebro?* Universidad de Valladolid. Fundación Duques de Soria, pp. 67-87.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1997): «Neurobiología del despertar y la vigilia». *An R Acad Nac Med.* (Madrid) 114: 249-264.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): «Identificación del director de la orquesta neuronal responsable del sueño paradójico». *An R Acad Nac Med.* (Madrid): 115: 239-259.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E.; DE ANDRÉS, I. (1990): «Thalamic connections of the oral pontine tegmentum sites whose cholinergic stimulation produces enhancement of paradoxical sleep signs». In: *The Diencephalon and Sleep*. M. Mancia and G. Marini (eds.). Raven Press, New York, 1990, pp. 49-63.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E. (1994): «Location and anatomical connections of a paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum». *Eur J Neurosci* 6: 1829-1836.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO, M.L.; DE LA ROZA, C.; NÚÑEZ, A.; GARZÓN, M. (1999): «The anatomy of dreaming and REM sleep». *Eur J Anat* 3: 163-175.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.; GARZÓN, M. (2001): «Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep». *Sleep Med Rev* 5: 63-78.
- ROLLINSON, D.C.; RATHLEV, N.K.; MOSS, M.; KILLIANY, R.; SASSOWER, K.C.; AUERBACH, S.; FISH, S.S. (2003): «The effect of consecutive night shifts on neuropsychological performance of interns in the emergency department: A pilot study». *Ann Emerg Med* 41: 400-406.
- SEJNOWSKI, T.J. (1995): «Neural networks. Sleep and memory». *Curr Biol* 5: 832-834.
- SIEGEL, J.M. (2001): «The REM sleep-memory consolidation hypothesis». *Science* 294: 1058-1063.

- SMITH, C. (1995): «Sleep states and memory processes». *Behav Brain Res* 69: 137-145.
- STABA, R.J.; WILSON, C.L.; FRIED, I.; ENGEL, J. Jr. (2002): «Single neuron burst firing in the human hippocampus during sleep». *Hippocampus* 12: 724-734.
- STERN, P. (2001): «Sweet dreams are made of this». *Science* 294: 1047.
- STICKGOLD, R.; HOBSON, J.A., FOSSE, R.; FOSSE, M. (2001): «Sleep, learning and dreams: off-line memory reprocessing». *Science* 294: 1052-1057.
- WILSON, M.A.; MCNAUGHTON, B.L. (1994): «Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep». *Science* 265: 676-679.
- WINSON, J. (1993): «The biology and function of rapid eye movement sleep». *Curr Opin Neurobiol* 3: 243-248.
- ZOLA-MORGAN, S.; SQUIRE, L.R.; AMARAL, D.G. (1986): «Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus». *J Neurosci* 6: 2950-2957.

**Agradecimientos:** Trabajo realizado con la ayuda del Ministerio de Ciencia y Tecnología: BFI2002-01314.

## INTERVENCIÓN DEL PROF. RUBIA VILA

Quisiera felicitar al Prof. Reinoso por su conferencia y, sobre todo, porque aunque está jubilado, como él dijo, parece que ahora está más activo que nunca.

Me gustaría hacer de abogado del diablo. Es evidente que las células del hipocampo se activan durante el sueño, pero lo que no está claro es si lo hacen por el recuerdo o por la consolidación. Además, desde la hipótesis de O'Keefe de las células de lugar, se sabe que el hipocampo está implicado en la memoria espacial, pero toda la memoria no es espacial; ¿dónde se consolida el resto?

Está claro que los esquizofrénicos tienen problemas con el sueño y también es importante que en la corteza orbitofrontal se encuentre la organización del sueño no-REM. Ahora bien, la privación del sueño REM produce síntomas psicóticos; por tanto, ¿qué es primero, los problemas con el sueño que contribuyen a la psicosis o la psicosis que trastorna el sueño?

Finalmente, sin duda, el sueño es bueno para todo y lógicamente también para el aprendizaje. Que el sueño es reparador física y psíquicamente ya lo sabíamos; por tanto, su privación puede que afecte no sólo al aprendizaje sino a muchas otras funciones.

## CONTESTACIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Gracias, profesor Rubia, por sus palabras. Es Vd. abogado de un diablo muy benigno, aunque un poco anglificado, porque «deprivación» no es español, en español se dice «privación».

Que el hipocampo y las estructuras próximas en la cara medial del lóbulo temporal son necesarias para el proceso de consolidación de la memoria declarativa en el hombre, y no sólo de la memoria espacial, es un hecho comprobado y demostrado hace muchos años y la bibliografía es numerosa tanto a nivel experimental como clínico. Para simplificar le remito directamente a mi discurso de ingreso en esta corporación en el año 1995, aunque después se han publicado cientos de trabajos sobre el tema, algunos de los cuales puede encontrar en la bibliografía de mi intervención de hoy. Una interesante y reciente es la de Stark & Squire en la revista *Hippocampus* en 2003, en la que demuestran que la lesión del hipocampo y/o de las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal impiden igualmente la consolidación de la memoria de los componentes individuales de un estímulo como la de asociación entre estos componentes. Hay también datos experimentales en animales y clínicos en el hombre que demuestran la intervención del hipocampo en la memoria implícita.

Es toda la corteza prefrontal y principalmente la dorsolateral la que es responsable de un sueño NO REM correcto, por lo que es coherente que el esquizofrénico tenga alteraciones en esta fase del sueño. Naturalmente, es la esquizofrenia la responsable de esta alteración.

Como he dicho, ya mi abuela estaba convencida de que un sueño equilibrado y normal, acostarse y despertarse con las gallinas, era necesario para un correcto aprendizaje, pero la misión de la ciencia no es suponer cosas, sino demostrarlas. Posiblemente el sueño interviene en otras funciones, estamos pendientes de que se demuestre con hechos. En esta intervención he expuesto que hay hechos que demuestran que el sueño interviene en la consolidación de la memoria. De nuevo, gracias por su amable intervención.

## PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Como todas las semanas, tenemos importantes ponencias. Hoy hemos ido desde la pediatría en relación con las cromosomopatías

hasta la problemática sueño-aprendizaje-memoria. Estas interrelaciones tan importantes son muy complicadas; los expertos en neurociencias llegan a una serie de conclusiones interpretativas exactas cuando son experimentalmente conseguidas.

Qué duda cabe que el hipocampo y otras estructuras con él relacionadas tiene mucha importancia en lo que es la interrelación sueño-aprendizaje, cosa que además nos ha intrigado siempre a nosotros mismos. En la relación del sueño, lo que habíamos estudiado antes de dormirnos y lo que habíamos aprendido y la comparación en el mismo individuo cuando estudia por la noche, por múltiples cuestiones fisiopatológicas, endocrinas..., cambia el ritmo del sueño.

Felicito al Prof. Reinoso por todo lo que nuevamente nos ha enseñado.

Respecto a la conferencia del Prof. Casado de Frías, yo estudié el síndrome Turner en varios casos que tuvimos, con varias formas atípicas de este síndrome. Ha hecho un resumen perfecto de las formas atípicas y atípicas del síndrome Turner que eran bastante frecuentes. Entonces no teníamos la capacidad de conocimiento de las alteraciones cromosómicas. Hay casos bien distintos de Turner, como bien has indicado, muchas formas clínicas distintas y síndromes clínicos distintos, y lo explica el mosaicismo porque no todos los Turner son iguales, dentro de que es un síndrome genérico.

Muchas felicidades a ambos por vuestras magníficas ponencias. Se levanta la sesión.