



Editorial

Sueño y microbioma: una relación bidireccional

Sleep and the Microbiome: A Two-Way Relationship

Nuria Farré^a y David Gozal^{b,*}

^a Heart Failure Programme, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Heart Diseases Biomedical Research Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Sections of Pediatric Sleep Medicine and Pediatric Pulmonology, Department of Pediatrics, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, IL, Estados Unidos



El microbioma intestinal es un ecosistema polimicrobiano que coexiste con el organismo humano y actúa simbióticamente con él, pudiendo verse modificado en diferentes situaciones asociadas tanto al modo de vida diaria como a diferentes situaciones patológicas. En las últimas décadas, ha quedado claro que muchas enfermedades respiratorias afectan a la cantidad y la calidad de sueño de los pacientes. Además del caso obvio de las enfermedades respiratorias durante el sueño, este también se ve afectado negativamente en pacientes con cáncer de pulmón¹ y en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica² o con síndrome de hipoventilación-obesidad³. El objetivo de este editorial es analizar la evidencia existente sobre la relación entre alteraciones del sueño (fragmentación y ritmo circadiano) y el microbioma intestinal y sus posibles consecuencias en el paciente.

Restricción y fragmentación del sueño

Aunque existen datos indicativos, la relación entre restricción de sueño y alteración del microbioma intestinal no está del todo clara. Mientras que Benedict et al. mostraron que un corto período (2 noches) de restricción del sueño se asociaba a cambios en el microbioma intestinal en 9 adultos sanos⁴, un estudio llevado a cabo en 11 adultos sanos mostró que períodos de 5 días de restricción de sueño (4 h por noche) seguidos de noches de recuperación no se asociaron con cambios en la riqueza, la diversidad o la composición del microbioma intestinal⁵. Sin embargo, una mejor calidad del sueño, valorada mediante el cuestionario *Pittsburgh Sleep Quality Index*, sí que se asoció con mayores proporciones de los fila *Verrucomicrobia* y *Lentisphaerae*⁶ en adultos sanos.

En cambio, la fragmentación del sueño (FS), una situación muchísimo más frecuente en escenarios clínicos, sí que

contribuye claramente a las consecuencias fenotípicas del síndrome de la apnea obstructiva del sueño-inflamación y el estrés oxidativo, que derivan en cambios metabólicos y vasculares⁷ incluso si no hay restricción en las horas de sueño. En efecto, estudios en modelos murinos mostraron que la FS se asocia tanto a cambios importantes en la estructura del microbioma intestinal como a alteraciones de metabolitos extraídos de la heces⁸. Además, se observó un aumento de la permeabilidad intestinal al aplicar «agua fecal» de los animales sometidos a FS, que incluye la fracción soluble del microbioma intestinal, sobre una monocapa de células colónicas. También se observó que la administración de pellets fecales de ratones sometidos a FS en ratones libres de gérmenes se asociaba al desarrollo de las mismas manifestaciones sistémicas que los animales expuestos a FS, a pesar de que a estos ratones no se les había perturbado el sueño⁸. Estos cambios metabólicos parecen estar mediados por cambios en los receptores de ácidos grasos en el intestino. Así, se ha observado que el tratamiento con un agonista selectivo del receptor de ácido graso libre 4 revierte el incremento en la ingesta de alimentos y el aumento de peso y disminuye la inflamación del tejido adiposo blanco visceral y la resistencia a la insulina asociados con la FS⁹. Además, niveles sistémicos elevados de la proteína de unión a lipopolisacáridos, que es un marcador de endotoxemia de bajo grado, se asociaron independientemente con el índice de masa corporal, con la resistencia a la insulina y con la gravedad del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños¹⁰. Estos estudios evidencian que las alteraciones metabólicas asociadas a la FS pueden ser el resultado de cambios simultáneos en el microbioma intestinal. Sin embargo, hay mucha menos evidencia sobre cómo los cambios en el microbioma intestinal afectan al sueño. Un estudio en ratones tratados con *Lactobacillus brevis* SBC8803 inactivados durante 4 semanas mostró un aumento del tiempo transcurrido en fase no REM durante el sueño, así como incrementos en el tiempo de vigilia durante la última mitad de la noche, con una tendencia a aumentar el sueño no REM total durante el día¹¹. Asimismo, un estudio de Thompson et al. mostró que una dieta rica en probióticos, lactoferrina y membrana de glóbulos grasos de la leche en un modelo

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dgozal@uchicago.edu (D. Gozal).

animal murino incrementó la cantidad fecal de *Lactobacillus rhamnosus* y mejoró la calidad del sueño (facilitó la consolidación del sueño no REM y mejoró el rebote del sueño REM) después de la exposición a un factor estresor externo¹².

Alteración del ritmo circadiano

La alteración del ritmo circadiano se asocia a cambios en el microbioma intestinal, en especial si hay presente otro factor estresante. Tanto Voigt et al.¹³ como Bishehsari et al.¹⁴ mostraron que, en un modelo murino, la combinación de cambio en el ciclo luz/oscuridad con una dieta rica en grasa y azúcar o en alcohol se asociaba con alteraciones en el microbioma intestinal.

Thaiss et al. llevaron a cabo un estudio centrado en evaluar la oscilación diurna de la composición del microbioma intestinal¹⁵. Para ello sometieron a un grupo de ratones a un ciclo de luz que se avanzaba 8 h durante 3 días, y luego los animales volvieron de nuevo al ciclo original de luz/oscuridad. Este ciclo se repitió cada 3 días durante 4 semanas. Se realizó un análisis taxonómico de la composición de la microbiota cada 6 h en los ratones con *jet lag* que mostró que estos animales tenían un número reducido de unidades taxonómicas bacterianas. Además, la disbiosis empeoró tras las 16 semanas del estudio. Los mismos autores realizaron un estudio similar en 2 voluntarios sanos. Se realizó un análisis taxonómico de las heces un día antes del cambio de horario, durante el *jet lag* (variación de 8-10 h) y tras la recuperación (2 semanas después del aterrizaje). Las muestras de microbioma intestinal obtenidas durante el *jet lag* mostraron una representación relativa más alta de *Firmicutes*, que se revirtió al recuperarse del *jet lag*. Así pues, estos estudios apuntan a que la alteración del ritmo circadiano se asocia a alteraciones del microbioma intestinal. En un estudio reciente, una simulación de trabajo en turnos nocturnos en un modelo murino demostró cambios significativos en el microbioma intestinal que indujeron alteraciones metabólicas tales como resistencia a la insulina¹⁶.

Por supuesto, deberemos mencionar que el microbioma intestinal ejerce influencias multidimensionales en muchas, si no en todas, las funciones cerebrales y, consecuentemente, cambios que ocurren en el microbioma son susceptibles de afectar la calidad y la cantidad del sueño^{17,18}.

En conclusión, la evidencia disponible actualmente muestra que existe una relación bidireccional entre alteraciones del sueño y cambios en el microbioma intestinal que inducen posibles alteraciones metabólicas, cardiovasculares y neurocognitivas en el paciente. Aunque estas implicaciones parecen más claras en el síndrome de apnea obstructiva del sueño¹⁹, queda abierta para investigación la posibilidad de que las alteraciones del sueño asociadas a otras enfermedades respiratorias prevalentes puedan jugar

un papel negativo en la evolución de los pacientes, sobre todo en aquellos con comorbilidades.

Bibliografía

- Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer*. 2018;26:405-14.
- McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: The forgotten dimension. *Eur Respir Rev*. 2013;22:365-75.
- Piper AJ, BaHammam AS, Javaheri S. Obesity hypoventilation syndrome: Choosing the appropriate treatment of a heterogeneous disorder. *Sleep Med Clin*. 2017;12:587-96.
- Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schümann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*. 2016;5:1175-86.
- Zhang SL, Bai L, Goel N, Bailey A, Jang CJ, Bushman FD, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:E1564-71.
- Anderson JR, Carroll I, Azcarate-Peril MA, Rochette AD, Heinberg LJ, Peat C, et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. *Sleep Med*. 2017;38:104-7.
- Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KB, Chirinos JA. The link between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:1.
- Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, Khalyfa AA, Leone V, Peris E, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35405.
- Gozal D, Qiao Z, Almendros I, Zheng J, Khalyfa A, Shimpukade B, et al. Treatment with TUG891, a free fatty acid receptor 4 agonist, restores adipose tissue metabolic dysfunction following chronic sleep fragmentation in mice. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1143-9.
- Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, Tamae Kakazu M, Khalyfa A, Carreras A, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: Effects of obstructive sleep apnea and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:656-63.
- Miyazaki K, Itoh N, Yamamoto S, Higo-Yamamoto S, Nakakita Y, Kaneda H, et al. Dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 promotes voluntary wheel-running and affects sleep rhythms in mice. *Life Sci*. 2014;111:47-52.
- Thompson RS, Roller R, Mika A, Greenwood BN, Knight R, Chichlowski M, et al. Dietary prebiotics and bioactive milk fractions improve NREM sleep, enhance REM sleep rebound and attenuate the stress-induced decrease in diurnal temperature and gut microbial alpha diversity. *Front Behav Neurosci*. 2017;10:240.
- Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9:e97500.
- Bishehsari F, Saadalla A, Khazaie K, Engen PA, Voigt RM, Shetuni BB, et al. Light/dark shifting promotes alcohol-induced colon carcinogenesis: Possible role of intestinal inflammatory milieu and microbiota. *Int J Mol Sci*. 2016;17:E2017.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Segal E, Elinav E. A day in the life of the meta-organism: Diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*. 2015;6:137-42.
- Khalyfa A, Poroyko VA, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Khalyfa AA, Akbarpour M, et al. Exosomes and metabolic function in mice exposed to alternating dark-light cycles mimicking night shift work schedules. *Front Physiol*. 2017;8:882.
- Krueger JM, Opp MR. Sleep and microbes. *Int Rev Neurobiol*. 2016;131:207-25. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2016.07.003>.
- Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP Jr, Dawson D. The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev*. 2017;34:3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.009>.
- Farré N, Farré R, Gozal D. Sleep apnea morbidity: A consequence of microbial-immune cross-talk? *Chest*. En prensa 2018. pii: S0012-3692(18)30405-7. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.001.