



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

**“LA IMPORTANCIA DEL SUEÑO EN  
EL MANTENIMIENTO DE LA  
SALUD”**

Ylenia Jiménez López





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

**“La importancia del sueño en el mantenimiento de la salud”**

TFG de carácter bibliográfico

Autora: Ylenia Jiménez López

Sevilla, 6 de Julio del 2017

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Tutor: Antonio Ayala Gómez



## RESUMEN

Los seres humanos pasan aproximadamente alrededor de un tercio de sus vidas dormidos, sin embargo la mayoría de las personas saben poco sobre el sueño. El sueño es imprescindible para la salud física y mental, siendo un sueño inadecuado un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, además de alterar la capacidad de memoria y atención. Numerosas investigaciones han hecho posible la descripción de los mecanismos moleculares que regulan la vigilia y las etapas que componen el sueño (fase REM y NREM). Un sistema de control importante consiste en la mutua inhibición cerebral entre las neuronas inductoras del sueño del área preóptica ventrolateral (VLPO) y las células monoaminérgicas del sistema reticular activador ascendente (SARA) que mantienen la vigilia, resultado así una transición rápida y estable entre ambos estados. El núcleo supraquiasmático (NSQ) juega un papel importante en la regulación temporal del ciclo vigilia-sueño, pues está interrelacionado con el SARA y el VLPO, recibe y procesa estímulos exteriores (luz-oscuridad) y regula la secreción nocturna de melatonina. Patologías como el insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, apnea obstructiva del sueño y trastornos del ritmo circadiano del sueño, entre otros, son consecuentes de la alteración de los procesos homeostáticos mencionados, ocasionando frecuentemente somnolencia diurna. Alcohol, opioides y sustancias estimulantes también van a afectar a la estructura de sueño de los individuos, pues su administración continuada ocasiona dificultad de conciliación de sueño y despertares nocturnos.

El conocimiento de los procesos moleculares y fisiológicos relacionados con la pérdida de sueño y las patologías relacionadas con el ciclo sueño-vigilia son imprescindibles para el desarrollo y elección de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, pudiendo ser un diagnóstico precoz una manera de evitar los riesgos consecuentes. Sin embargo, hoy en día son muchos los campos de investigación por resolver.

**PALABRAS CLAVE:** Sueño. Vigilia. Ciclo vigilia-sueño. Trastornos del sueño.

# ÍNDICE

1. Objetivos.....	4
2. Metodología.....	4
3. Introducción.....	5
4. Mecanismos neuronales del sueño.....	6
4.1. Características de los estados vigilia-sueño.....	6
4.2. El sistema reticular ascendente y la vigilia.....	8
4.3. Fase NREM del sueño.....	9
4.4. Mecanismo flip-flop vigilia/sueño.....	10
4.5. Fase REM del sueño.....	12
4.6. Ritmos circadianos.....	13
5. El sueño y la salud.....	15
5.1. Estrés y privación del sueño.....	16
5.2. Restricción del sueño, diabetes y obesidad.....	16
5.3. Privación del sueño, depresión y ansiedad.....	18
6. Trastornos del sueño y tratamientos.....	18
6.1. Insomnio.....	18
6.2. Narcolepsia.....	20
6.3. Trastornos asociados con el sueño fragmentado.....	21
6.4. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia.....	22
7. Trastornos del sueño asociados al uso de sustancias.....	25
7.1. Alcohol.....	26

7.2. Opioides.....	26
7.3. Estimulantes.....	27
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>28</b>
<b>10. Abreviaturas.....</b>	<b>32</b>

# 1. OBJETIVOS

El sueño es un período fisiológico de reposo que permite al cuerpo y a la mente descansar y restablecerse, durante el cual se secretan sustancias protectoras. Las personas que presentan problemas relacionados con el sueño tienen peor salud y envejecen más rápidamente. Debido a que el sueño es un tema desconocido e importante para nuestra salud, el objetivo principal de esta revisión se ha centrado en los mecanismos neuronales que tienen lugar durante la vigilia y el sueño y el funcionamiento de los sistemas de control responsables de la transición entre ambos, detallando además las estructurales cerebrales, núcleos y células implicadas. Objetivos específicos han sido:

- Evaluar la influencia de la pérdida de sueño en la salud humana, poniendo de manifiesto estudios actuales que evidencian cuáles son los procesos fisiológicos y metabólicos consecuentes que pueden producir enfermedades.
- Revisar los conocimientos actuales sobre la regulación y función del ritmo circadiano del sueño y los factores que ocasionan sus patologías.
- Describir la neuropatología de los principales trastornos del sueño en la población.

De este modo, esta revisión bibliográfica tiene la finalidad de servir como manual para médicos y farmacéuticos interesados en ampliar sus conocimientos sobre la importancia fisiología del sueño en nuestra salud, y así actuar de manera eficaz ante estos trastornos del sueño, tanto para prevenir como para tratarlos de manera individualizada.

# 2. METODOLOGÍA

Se ha elaborado una revisión bibliográfica realizando para ello una búsqueda de artículos científicos actuales empleando las principales bases de datos disponibles en Internet: PubMed, SciFinder y Scopus, seguido de la consecuente lectura inicial. En esta búsqueda se utilizaron palabras clave como: “sleep”, “wakefulness”, “control of sleep”, “neurophysiology of sleep”, “sleep disorder”, “sleep deprivation”.

Los criterios de selección han sido los siguientes:

- Artículos publicados desde el año 2000 en adelante.
- Revistas científicas de reconocido prestigio (alto índice de impacto).
- Lengua inglesa.

Se procedió a organizar la información y plantear una estructura, separando para ellos los artículos principales de los secundarios. La búsqueda sistemática en las bases de datos citadas anteriormente continuó con diversos aspectos de interés que surgieron tras la lectura de la información organizada, siendo algunas palabras clave secundarias: “circadian rhythm”, “insomnia”, “narcolepsy”. Las diversas imágenes contenidas han sido obtenidas de los artículos consultados. Finalmente, elaborando una bibliografía ordenada alfabéticamente, se llevó a cabo la redacción del trabajo siguiendo las normas establecidas por la Facultad de Farmacia cumpliendo los objetivos que el título de esta revisión requiere.

### **3. INTRODUCCIÓN**

Se distinguen dos etapas en el periodo del sueño, la fase REM (rapid eye-movement) y la fase NREM (non-rapid eye-movement). La fase NREM a su vez se divide en 4 fases, siendo la cuarta la que representa el sueño más profundo. Cada una de las fases se diferencia por modelo de onda, movimientos del ojo y el tono del músculo. Gracias al uso del electroencefalograma (EEG) se describieron los estados y ciclos del sueño, ya que éste mide la actividad eléctrica del cerebro (Colten y Altevogt, 2006). Hoy en día, el fin que tiene el sueño es uno de los misterios de la biología no resueltos. A pesar de que no se conoce su función o funciones, grandes avances en la investigación han permitido la comprensión de los mecanismos cerebrales que controlan el sueño, ya que son muchos los trastornos derivados que perjudican nuestra salud (Brown y cols., 2012).

A continuación, resumimos los contenidos actuales que describen los mecanismos neuronales específicos involucrados en el ciclo vigilia/sueño, la interacción mutua inhibitoria de ambos estados, los sistemas circadianos que controlan sus ritmos y discutimos cómo las modificaciones de estos procesos homeostáticos conllevan a los diversos trastornos del sueño incluyendo los asociados al uso de sustancias, basado en evidencias científicas revisadas. Estas descripciones detalladas sobre el control del

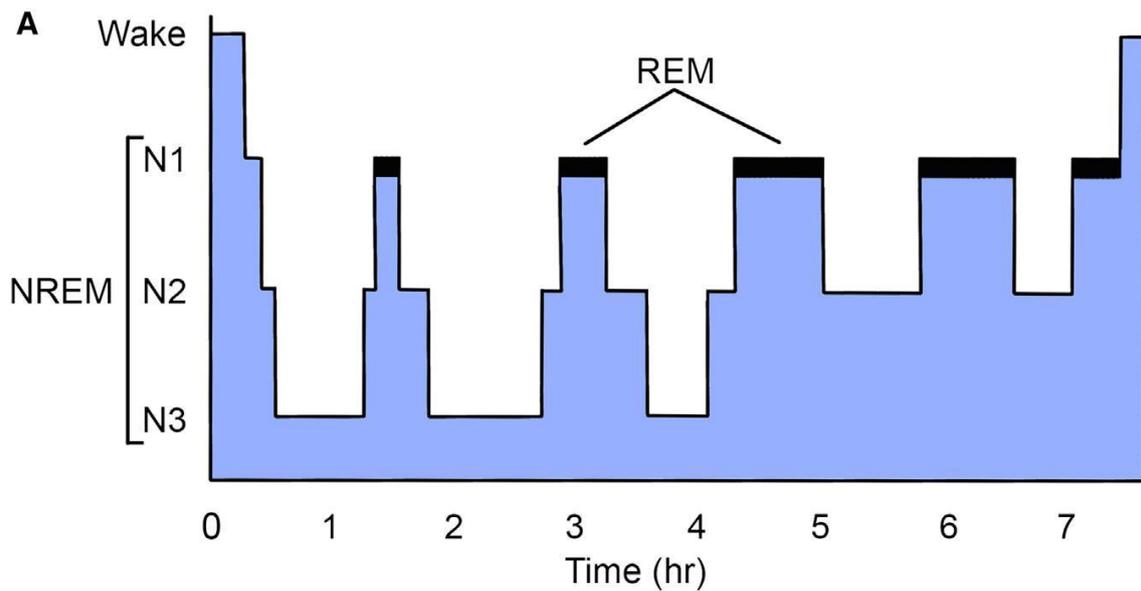
sueño han sido muy importantes para abrir el campo de posibilidades de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que serán además mencionados en la revisión.

## **4. MECANISMOS NEURONALES DEL SUEÑO**

### **4.1. Características de los estados vigilia-sueño**

Para definir los estados de vigilia y sueño, se mide la actividad eléctrica de neuronas corticales y células musculares colocando electrodos sobre el cuero cabelludo, sobre músculos esqueléticos y cerca de los músculos responsables del movimiento de los ojos, y así, registrar el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y el electroculograma (EOG) (Brown y cols., 2012).

El EEG (**Figura 1**) muestra en la vigilia baja amplitud, frecuencias rápidas, y el EMG muestra alta actividad muscular. Durante el sueño NREM predomina frecuencias más lentas, amplitud alta y una disminución del tono muscular; el sueño REM se caracteriza por baja amplitud, pérdida del tono muscular y el característico movimiento rápido de los ojos (Scammell y cols., 2017).



**B**

	Wake	NREM sleep	REM sleep
<b>Psychological features</b>	Varying amounts of alertness and attentiveness	Unconscious, or bland thoughts	Vivid, story-like dreams
<b>Physiological features</b>	Sympathetic tone variable	Sympathetic tone low; roving eye movements in light NREM sleep	Sympathetic tone variable; bursts of fast saccadic eye movements
<b>EEG pattern (5 sec)</b>			
<b>Developmental changes</b>	Short wake bouts in infants and young children	Deep NREM sleep abundant in children, but gradually decreases across adulthood	Abundant in infants, steady levels across adulthood; NREM-REM cycle short in infants

**Figura 1.** Fisiología del sueño (Scammell y cols., 2017).

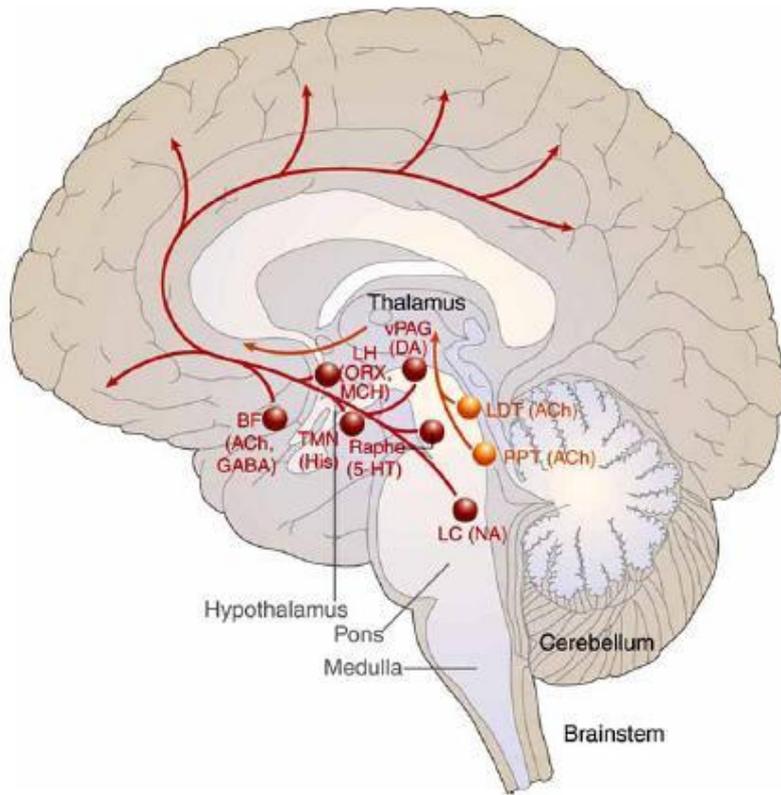
(A) Durante la noche, un adulto entra rápidamente en fase NREM (N3) de sueño profundo continuado de ciclos entre NREM y fase REM aproximadamente cada 90 minutos. Como homeostasis del sueño, la presión se disipa a lo largo de la noche, la fase NREM se hace más corta y los episodios de sueño REM se hacen más largos.

(B) Características de vigilia, sueño REM y sueño NREM.

## 4.2. El sistema reticular ascendente y la vigilia

La vigilia se mantiene gracias al sistema reticular activador ascendente (SARA), que tiene su origen en la parte superior del tronco encefálico, adyacente a la unión del mesencéfalo y la protuberancia, continuando sobre el diencéfalo donde se separa en dos ramas, cada una de ellas compuesta de neurotransmisores y poblaciones de células independientes (**Figura 2**) (Schwartz y Roth, 2008). Una rama inerva el tálamo, activándose las neuronas talámicas de relevo que permiten la transmisión de información a la corteza cerebral. Hay dos estructuras llamadas núcleo tegmental laterodorsal (LDT) y núcleo tegmental pedunculopontino (PPT) donde se encuentran las neuronas colinérgicas (Acetilcolina) y son el origen de esta proyección hacia el tálamo. Muchas neuronas del LDT y PPT se activan más rápidamente durante la vigilia y el sueño REM, mientras que en el sueño NREM lo hacen más lentamente, entendiéndose así que ayudan a impulsar la activación cortical. Así, el tálamo lleva a cabo un mecanismo regulador ya que puede bloquear la transmisión tálamo-cortical y promover un estado de excitación y vigilia (Saper y cols., 2005).

La segunda rama del SARA se proyecta hacia el hipotálamo lateral, prosencéfalo basal y la corteza cerebral. Se compone de neurotransmisores monoaminérgicos cuyas localizaciones son las siguientes: neuronas noradrenérgicas (NA) en locus coeruleus (LC), serotonina (5-HT) en núcleo del rafe dorsal y medio, dopamina (DP) en la sustancia gris periacueductal, histamina (His) en los núcleos tubulomamilares (TMN), neuronas que contienen orexina / hipocretina en hipotálamo lateral y acetilcolina o GABA en prosencéfalo basal. Estas neuronas generan altos potenciales de acción, generándose más rápidamente en la vigilia, más lento en la fase NREM y mostrando poca actividad durante el sueño REM. Sin embargo, las neuronas concentradoras de melatonina son más fuertemente activadas en el sueño REM. Durante el sueño REM y NREM que veremos a continuación, estos circuitos son bloqueados por las neuronas del área preóptica ventrolateral (Schwartz y Roth, 2008).

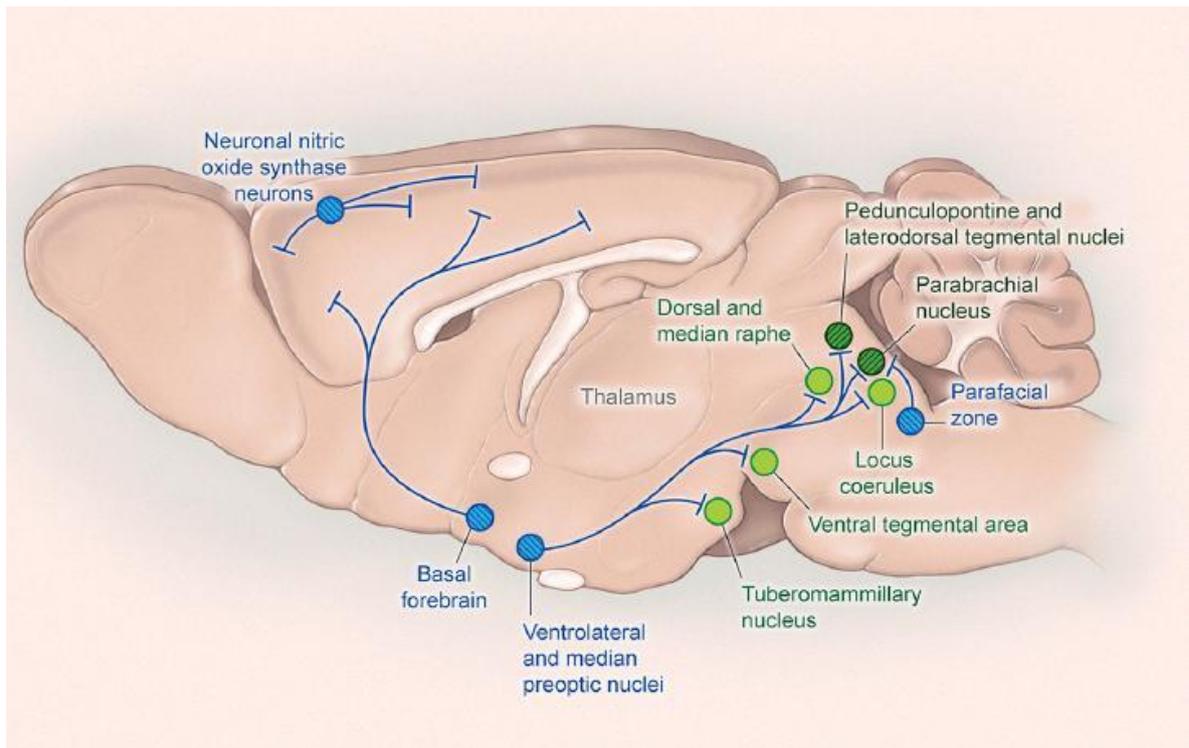


**Figura 2.** Dibujo esquemático que muestra los componentes clave del SARA (Schwartz y Roth, 2008).

### 4.3. Fase NREM del sueño

Periodos prolongados de vigilia son seguidos de largos periodos de sueño NREM, siendo regulado por sustancias (somnogens) que inducen esta fase del sueño como son: adenosina, prostaglandinas y citoquinas. Por ejemplo, los niveles de adenosina incrementan en periodos prolongados de vigilia y disminuyen durante el sueño. Puede inducir el sueño inhibiendo directamente los promotores de la vigilia o activando las neuronas que inducen el sueño.

Tras diversos estudios, se ha establecido que las neuronas responsables de promover el sueño NREM se encuentran en el área preóptica ventrolateral (VLPO) y en el núcleo medio preóptico (MnPO). Estas neuronas son GABAérgicas, producen también galanina, y actúan inhibiendo las neuronas promotoras del SARA. Del mismo modo, estas neuronas durante la vigilia inhiben el VLPO (**Figura 3**).



**Figura 3.** Vías que promueven el sueño NREM (Scammell y cols., 2017).

En el prosencéfalo basal hay algunas neuronas GABAérgicas que inervan la corteza cerebral, las cuales actúan inhibiendo directamente las neuronas corticales e induciendo así el sueño. Estudios han demostrado que estas neuronas producen somatostatina, son selectivas del sueño NREM y además inhiben las neuronas del prosencéfalo basal promotoras de la vigilia.

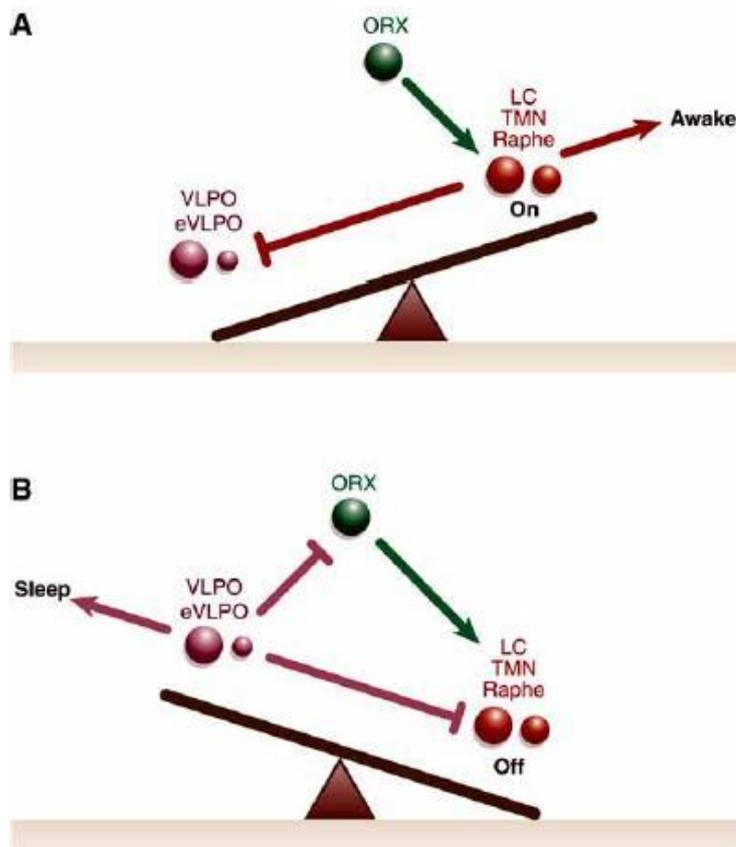
Investigadores han identificado recientemente que hay neuronas en la zona parafacial, que activan el sueño NREM. También hay otro grupo de células activas durante el sueño NREM, son neuronas GABAérgicas corticales productoras de óxido nítrico sintasa (nNOs) (Scammell y cols., 2017).

#### 4.4. Mecanismo flip-flop vigilia/sueño

Las neuronas promotoras del sueño y la vigilia se inhiben mutuamente, dando lugar a un sistema de control muy importante en el cual cambiamos de un estado a otro rápidamente (**Figura 4**) (Saper y cols., 2010). Durante el sueño, las neuronas del VLPO son activadas e inhiben a las células monoaminérgicas. Del mismo modo, durante la vigilia las monoaminas inhibirán a las neuronas del VLPO. El área preóptica ventrolateral (VLPO) es inervado por neuronas histaminérgicas del TMN, neuronas

noradrenérgicas del locus coeruleus y serotoninérgicas (5-HT) del núcleo del rafe. La serotonina y noradrenalida inhiben las neuronas del VLPO durante la vigilia, mientras que la histamina no, aunque se sabe que las neuronas del TMN contienen GABA y galanina, por lo que podrían inhibirlas también.

Este modelo basado en una inhibición mutua es similar a un circuito eléctrico que ingenieros llaman ``flip-flop`` (Saper y cols., 2001).



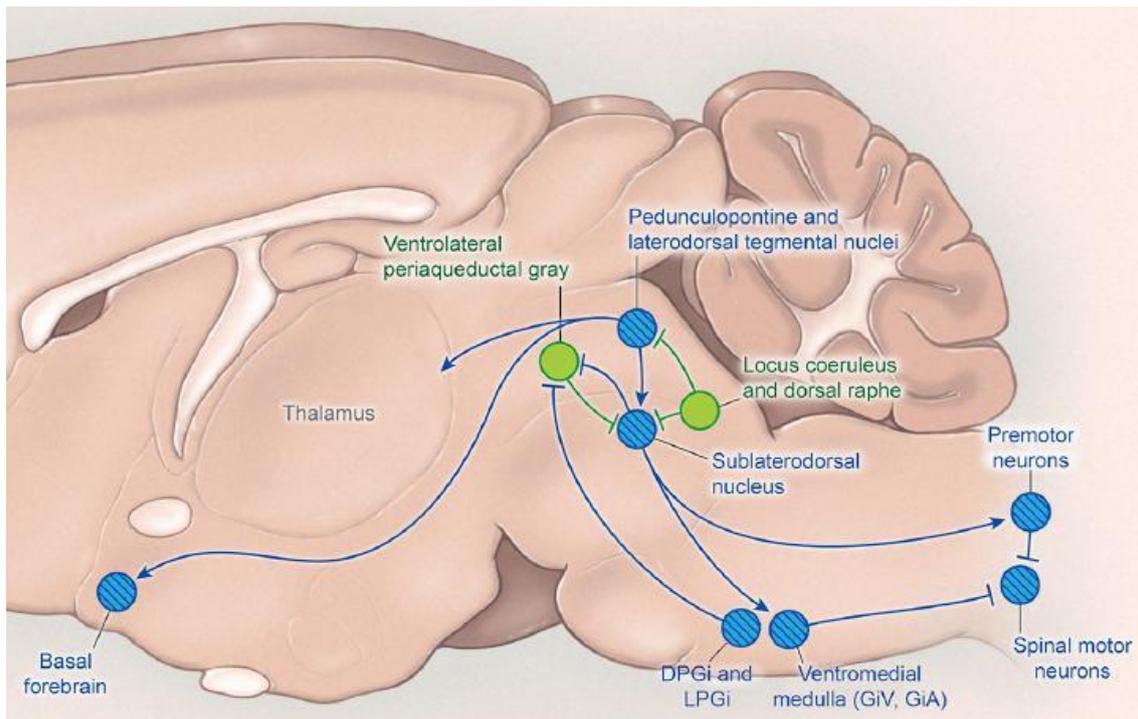
**Figura 4.** Diagrama del modelo flip-flop (Saper y cols., 2005)

Las hipocretina u oxerina son neuropéptidos sintetizados por neuronas localizadas en el hipotálamo posterolateral, concretamente en el LC, TMN y núcleo del rafe. Estudios han demostrado que tienen acción de activación de la vigilia y supresión del sueño. La narcolepsia aparece como resultado a una modificación del sistema Hipocretina/Oxerina, debido probablemente a la degeneración de las neuronas o a un déficit de neuropéptidos, demostrando así que este sistema es un importante mecanismo homeostático del sueño (Nuñez y cols., 2009).

La adenosina también juega un papel importante en el ciclo vigilia-sueño. Es un neuromodulador endógeno del SNC que actúa induciendo la somnolencia y alterando la vigilia por la inhibición de las neuronas promotoras del despertar. Varios estudios han concluido que está involucrado en la homeostasis del sueño ya que sus niveles se correlacionan con el tiempo que permanecemos despiertos. Cuando la adenosina aumenta y se acumula en el espacio extracelular tenemos la sensación de fatiga por el tiempo que llevamos despiertos, mientras que sus niveles son disminuidos durante el sueño. Esto ocurre en zonas específicas del cerebro: el prosencéfalo basal incluyendo las proyecciones de sistemas neuronales promotores de vigilia y la corteza cerebral. Algunos estimulantes como la cafeína actúan como antagonistas de los receptores de adenosina y de esta forma promueven significativamente la vigilia (Brown y cols., 2012).

#### **4.5. Fase REM del sueño**

Las funciones del sueño REM son controladas principalmente por el tronco cerebral, siendo la protuberancia el sitio fundamental donde tiene su origen (Heister y cols., 2009). Las neuronas del núcleo sublaterodorsal (SLD) excitan las neuronas de la médula ventromedial y la columna vertebral hiperpolarizando las motoneuronas (GABA y glicina) responsables de la atonía muscular (**Figura 5**). Las neuronas colinérgicas del núcleo tegmental laterodorsal (LDT) y núcleo tegmental pedunculopontino (PPT) también promueven el sueño REM mediante la activación del SLD. Así, durante la vigilia y el sueño NREM las neuronas GABAérgicas de la sustancia periacueductal gris y los neurotransmisores monoaminérgicos del Locus coeruleus y núcleo del rafe inhiben al SLD (Scammell y cols., 2017).



**Figura 5.** Mecanismos neuronales de la fase REM del sueño. Los mecanismos promotores del sueño REM aparecen en color azul; los núcleos inhibidores del sueño REM se muestran en color verde (Scammell y cols., 2017).

#### 4.6. Ritmos circadianos

Los ciclos circadianos son ritmos biológicos intrínsecos que se manifiestan con un intervalo de 24 horas, están presentes en todos los seres vivos y en casi todas las funciones fisiológicas, especialmente en la regulación del ciclo vigilia-sueño. El marcapasos circadiano central o reloj biológico se encuentra en una estructura del hipotálamo llamada núcleo supraquiasmático (NSQ) (Zhu y Zee, 2012), regulado por estímulos exteriores como es la exposición a la luz-oscuridad, donde el NSQ recibe esta información a través de la retina. La melatonina también juega un papel importante en la regulación del ritmo circadiano del sueño: es liberada por la glándula pineal por la noche, la cual está regulada por el NSQ, y su secreción se ve suprimida durante la exposición a la luz (Dodson y Zee, 2010).

Vías complejas que conectan el núcleo supraquiasmático con el SARA y el núcleo VLPO a través de la zona subparaventricular (SPZ) y núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH), regulan los ritmos circadianos del sueño y de otros procesos metabólicos (**Figura 6**). De esta manera, los mamíferos pueden adaptar sus ciclos



trastornos del sueño, entre otros aspectos que también pueden verse afectados (Zhu y Zee, 2012).

## 5. EL SUEÑO Y LA SALUD

La estructura y eficiencia del sueño cambian a lo largo de la vida. A medida que se envejece el sueño resulta menos profundo y se presentan interrupciones del sueño a lo largo la noche. Además, las personas de tercera edad tienen a levantarse más temprano por la mañana. Una explicación posible sería la existencia de una disminución de los niveles de melatonina, debido al deterioro de los núcleos hipotalámicos implicados en la homeostasis del sueño (Colten y Altevogt, 2006).

La Fundación Nacional del Sueño publicó en 2015 las horas recomendadas de sueño según la edad (**Tabla 1**). En este estudio también se demostró que en los individuos cuyo periodo de duración del sueño este alejado de la normalidad o que restringen el sueño durante un periodo prolongado puede afectarse su estado de salud y bienestar (Hirshkowitz y cols., 2015).

<b>Edad</b>	<b>Horas recomendadas de sueño</b>
Recién nacidos (0-3 meses)	14-17
Bebés (4-11 meses)	12-15
Niños(1-2 años)	11-14
Edad preescolar (3-5 años)	10-13
Edad escolar (6-13 años)	9-11
Adolescentes (14-17 años)	8-10
Jóvenes (18-25 años)	7-9
Adultos (26-64 años)	7-9
Adultos mayores (65+)	7-8

**Tabla 1.** Horas de sueño recomendadas en los distintos grupos de la población.

La pérdida de sueño tiene un impacto negativo en la salud afectando a la calidad de vida y estado de ánimo, disminuyendo la capacidad cognitiva e incrementando las posibilidades de padecer enfermedades. Diversos estudios han demostrado que la

pérdida de sueño está asociada a una disminución del sistema inmunitario, ya que éste es controlado por los ritmos circadianos del sueño, lo que aumenta la susceptibilidad de contraer infecciones. A pesar de la existencia de estudios contradictorios, se ha demostrado que esta falta de sueño puede contribuir al desarrollo de:

-Aumento del apetito y obesidad.

-Disminución de la sensibilidad a la insulina y diabetes.

-Hipertensión arterial.

-Aumento de los niveles de cortisol y estrés.

-Aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad (Khan y Aouad, 2017).

Por lo tanto, una alteración del sueño puede ser un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, siendo su diagnóstico precoz eficaz para reducir la incidencia de dichas enfermedades. Nuevos estudios son necesarios para valorar si los tratamientos de las alteraciones del sueño de los individuos afectados pueden reducir las consecuencias cardiometabólicas (Tobaldini y cols., 2017).

### **5.1. Estrés y privación del sueño**

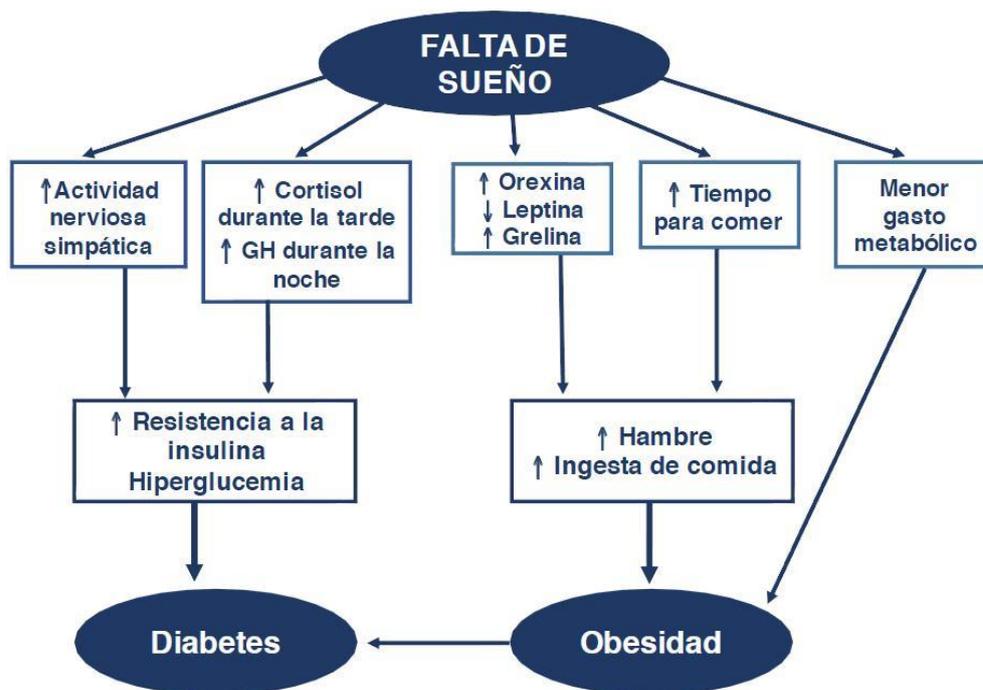
Con la pérdida de sueño aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y el sistema eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), aumentando los niveles de cortisol y generando estrés. Una secreción excesiva de cortisol, como en casos de estrés crónico, afecta negativamente a estructuras neuronales como es el hipocampo, produciendo una falta de memoria, de atención y de concentración. También afecta al sistema inmunitario disminuyendo la producción de células B y T y la actividad de las células NK (Han y cols., 2012).

### **5.2. Restricción del sueño, diabetes y obesidad**

Son varios los mecanismos en común que relacionan la pérdida de sueño, la diabetes y la obesidad, siendo estos dos últimos factores de riesgo consecuentes de no dormir las horas suficientes (**Figura 7**). Estudios de laboratorio en voluntarios sanos han demostrado que la restricción experimental del sueño está asociada con alteraciones en la homeostasis de la glucosa. La privación del sueño provoca un aumento de la

actividad nerviosa simpática, un aumento de los niveles de cortisol por la noche y un aumento de los niveles de la hormona del crecimiento (GH) durante el día. Todos estos pueden, a su vez, conducir a un aumento de la resistencia a la insulina y la reducción de la tolerancia a la glucosa, y por lo tanto aumentar el riesgo de desarrollar diabetes.

La pérdida del sueño también afecta las hormonas implicadas en la regulación del apetito: los niveles de leptina, un factor de saciedad, son más bajos y los niveles de grelina, un estimulante del apetito, son mayores. Menos tiempo para dormir también permite más oportunidades para comer. Así, a través de estas vías, la pérdida del sueño podría conducir a un aumento del apetito y aumento de la ingesta de alimentos, produciendo probablemente obesidad. Estos hallazgos de laboratorio han sido corroborados por estudios epidemiológicos (Knutson y Van Cauter, 2008).



**Figura 7.** Esquema sobre las posibles vías que conducen a la diabetes y obesidad a partir de la pérdida de sueño (Knutson y Van Cauter, 2008).

### **5.3. Privación del sueño, depresión y ansiedad**

La pérdida de sueño está asociada con efectos negativos en el estado de ánimo y con estados de ansiedad. Individuos sanos sometidos a privación del sueño presentan síntomas de ansiedad y depresión. Estudios han demostrado que la privación del sueño aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica entre los individuos con depresión mayor. Estos hallazgos sugieren que la privación del sueño actúa de manera similar a los antidepresivos, aunque los efectos parecen ser a corto plazo.

No está claro por qué ocurre esta contradicción entre individuos sanos y deprimidos, pero se cree que en los no deprimidos hay una saturación de receptores de serotonina, siendo los síntomas de la depresión que padecen similares a los síntomas típicos asociados a la restricción del sueño, como por ejemplo, pérdida de interés en actividades placenteras (Babson y cols., 2010).

## **6. TRASTORNOS DEL SUEÑO Y TRATAMIENTOS**

### **6.1. Insomnio**

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente que se da en la población. Los pacientes con insomnio presentan dificultad en conciliar el sueño o mala calidad del sueño, cuyas consecuencias principales son somnolencia diurna y disminución de la capacidad cognitiva (Brown y cols., 2012). Las personas de avanzada edad, el género femenino, un estatus socioeconómico bajo y pacientes con trastornos psicológicos o emocionales son algunos de los factores de riesgo del insomnio (Roth y cols., 2007). Es considerado como un estado de hiperalerta o un incremento de la activación de los mecanismos excitadores del cerebro (Levenson y cols., 2015). Se realizaron estudios en los que se demostró que individuos con insomnio presentaban indicadores fisiológicos de activación de la vigilia: incremento de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de cortisol por la noche, elevada frecuencia cardíaca y alteraciones, y aumento del índice de metabolismo basal (Buysse, 2008). Los elevados niveles de cortisol y ACTH sugieren que el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA) está asociado con la patología del insomnio (Lie y cols., 2015).

Se puede clasificar en insomnio primario, no atribuible a ninguna otra causa, e insomnio secundario como resultado de otras causas: enfermedad, preocupación excesiva, alcohol... (Brown y cols., 2012). En casos de comorbilidad, los síntomas del insomnio pueden ser útiles para diagnosticar trastornos mentales, principalmente la depresión y la ansiedad generalizada (Buysse, 2008).

### *Tratamiento del insomnio*

Para tratar correctamente el insomnio, primero hay que identificar el tipo de insomnio y realizar un correcto diagnóstico existiendo para ellos manuales internacionales. La aplicación de un tratamiento psicológico-conductual parece ser efectivo en el insomnio. Para ello habrá que modificar los aspectos negativos y seguir determinadas pautas:

- Educación para la salud. Lo primero es informar al paciente sobre las necesidades del sueño y la regulación fisiológica del sueño.
- Establecer un horario de sueño habitual.
- Limitar el tiempo que pasa el paciente en la cama a la cantidad de horas que realmente duerme.
- Utilizar la cama y el dormitorio solamente para dormir (Buysse, 2008).

La FDA (Food and Drug Administration) aprobó como tratamiento farmacológico del insomnio las benzodiazepinas, que potencian la acción inhibitoria mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) responsable de los efectos de sedación, relajante muscular, ansiolíticos y antiepilépticos. También se incluyen aquí los análogos de las benzodiazepinas o fármacos Z. También fueron aprobados por la FDA fármacos no relacionados con el sistema GABAérgico:

- 1.- Ramelteon, que actúa como agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2.
- 2.- Antidepresivos como la doxepina, que tiene alta afinidad por receptores histaminérgicos H1, y la trazodona, un antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT1.
- 3.-Barbitúricos, estimuladores del sistema inhibitorio del GABA.

4.-Suvorexant, un nuevo fármaco caracterizado por su antagonismo de los receptores del sistema Hipocretina/oxerina, inhibiendo así el mecanismo de activación de la vigilia mediada por la oxerina.

Por último, hay también terapias alternativas como la administración de melatonina, antihistamínicos y productos herbarios (Lie y cols., 2015).

### *Insomnio en embarazadas*

Los trastornos del sueño son muy comunes entre las mujeres embarazadas, siendo el insomnio el más frecuente. Diversos mecanismos hormonales, fisiológicos y metabólicos se ven implicados en estos trastornos. Por ejemplo, durante el primer mes de embarazo las mujeres presentan síntomas de fatiga y somnolencia. Estudios realizados concluyen que este hecho puede deberse a la presencia de un elevado aumento de progesterona, una hormona que causa efectos sedantes y aumenta la duración del sueño NREM. Mujeres en el primer trimestre de embarazo han resultado tener un sueño menos eficiente que en el periodo previo al embarazo, además de aumentar sus horas de sueño totales. Al final del segundo trimestre y durante el tercero, son muchas las mujeres que presentan dificultades para dormir. Aunque presenten un aumento de despertares nocturnos y un sueño total menos duradero, la estructura del sueño en el tercer trimestre se normaliza con respecto los dos primeros trimestres del embarazo (Hashmi y cols., 2016). Respecto al tratamiento del insomnio durante el embarazo, no hay estudios claros y evidentes que demuestren que las benzodiazepinas y antidepresivos son totalmente inocuos para el desarrollo del embrión, por lo que la aplicación de terapias conductuales e higiene para la salud podrían ser considerados como tratamientos de primera elección. Sin embargo, los estudios existentes son escasos como para ser una recomendación definitiva (Reichner, 2015).

## **6.2. Narcolepsia**

La narcolepsia es un trastorno crónico que afecta al control del ciclo vigilia-sueño presentando los individuos que la padecen una somnolencia excesiva diurna, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones. Presentan una disfunción en el sueño REM, apareciendo este sueño en momentos inapropiados y durante cortos periodos de tiempo. Estos pacientes entran en esta fase en pocos minutos de quedarse dormidos.

En estudios recientes se demuestra que puede ser un trastorno autoinmune o neurodegenerativo en el cual hay una pérdida de las neuronas hipotalámicas productoras de oxerina, aunque el proceso es desconocido, las cuales son responsables de mantener la vigilia (Scammell, 2003).

#### *Tratamiento farmacológico*

En el tratamiento farmacológico de la narcolepsia encontramos diferentes grupos de fármacos como son los estimulantes (metilfenidato, modafinilo), que ayudan a controlar la somnolencia diurna ya que disminuyen la recaptación de dopamina. Los antidepresivos (ej.: venlafaxina) van a ayudar a reducir la cataplejía probablemente por la inhibición de la recaptación de noreprinerfina. También se utiliza oxibato sódico útil para tratar la cataplejía y controlar la somnolencia diurna (Burguess y Scamell, 2012).

### **6.3. Trastornos asociados con el sueño fragmentado**

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno en el que la respiración se detiene repetidamente mientras el paciente está dormido, ya sea por un colapso parcial (hipopnea) o completo (apnea) de las vías respiratorias. Los episodios de hipopnea o apnea finalizan con un breve despertar de corta duración caracterizado por un fuerte ronquido. Los pacientes presentan somnolencia diurna excesiva ya que durante la noche tienen un sueño fragmentado. Estas alteraciones respiratorias también causan hipoxemia e hipercapnia, además de una elevada activación del sistema nervioso simpático (Eckert y Malhotra, 2008). Son importantes factores de riesgo de la AOS la obesidad, el sexo masculino, la edad avanzada, y está asociada con la hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Colten y Altevogt, 2006). En el caso de apnea obstructiva del sueño leve, los cambios en el estilo de vida como reducir el exceso de peso o dormir en la posición adecuada pueden aliviar los síntomas, mientras que en casos moderados-graves el tratamiento estándar de la AOS son las máscaras de respiración CPAP (continuous positive airway pressure) que generan presión positiva continua en las vías respiratorias manteniéndolas abiertas durante el sueño (Anker y cols., 2016).

Otro trastorno asociado con el sueño fragmentado es el síndrome de las piernas inquietas (SPI), un trastorno crónico del sistema nervioso que provoca un impulso irrefrenable a levantarse o caminar acompañado de sensaciones molestas. Los síntomas

empeoran durante el reposo y mejoran con la actividad, por lo que es difícil iniciar o mantener el periodo de sueño. Aún no se sabe qué lo causa, pero hay estudios que han demostrado que en pacientes con SPI hay una alteración en el funcionamiento de la dopamina, encargada de regular el movimiento. Además, la dopamina precisa de hierro para su correcto funcionamiento y se ha visto que en pacientes con SPI hay una disminución de niveles de hierro y de ferritina en las regiones cerebrales reguladoras del movimiento. Por tanto, corregir el déficit de hierro puede ser útil cuando el trastorno es leve, y los síntomas pueden ser tratados con fármacos agonistas dopaminérgicos (Koo y cols., 2016). También pueden ser efectivos tratamientos con benzodiazepinas, opioides y anticonvulsivantes (Schwartz y Roth, 2008).

#### **6.4. Trastornos del ritmo vigilia-sueño**

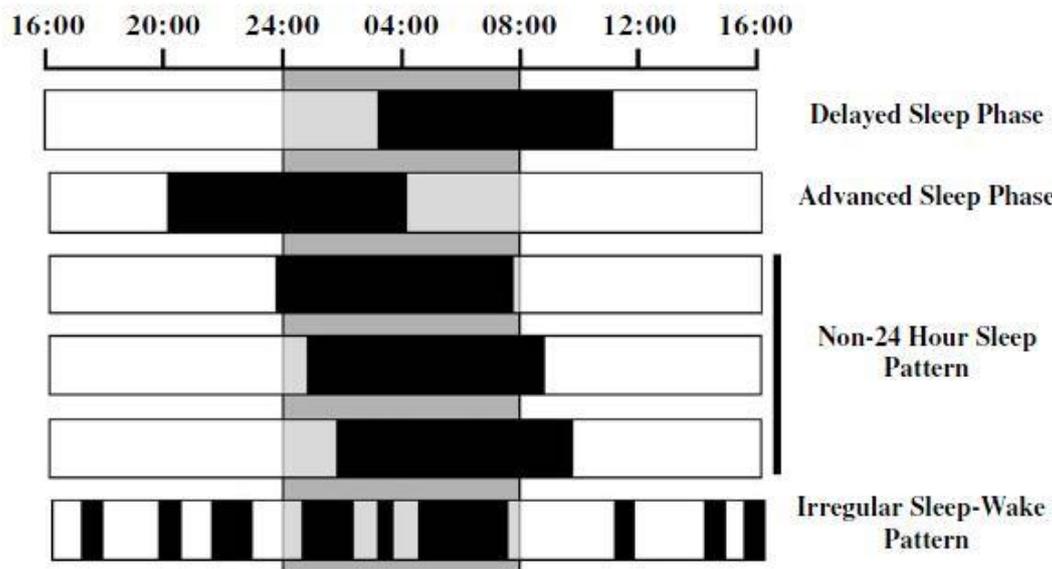
Los trastornos del ritmo circadiano del sueño son: Síndrome de fase retrasada del sueño, síndrome de la fase avanzada del sueño, ausencia del ciclo vigilia-sueño, patrón irregular ciclo vigilia-sueño, “Jet Lag” y el trastorno del sueño del trabajador nocturno.

En el Síndrome de fase retrasada del sueño los pacientes tardan más tiempo de lo habitual en conciliar el sueño sufriendo insomnio (**Figura 8**) además de presentar somnolencia por la mañana. Son individuos que se sienten más activos por la tarde y noche. Cuando la sintomatología es inversa, se denomina Síndrome de la fase avanzada del sueño en la que los individuos tienen una estructura del sueño normal pero es avanzado con respecto al inicio del sueño habitual. Los pacientes están más activos por el día, presentando dificultad de permanecer despiertos durante la tarde y noche.

La ausencia del ciclo vigilia-sueño se caracteriza porque el paciente no está en contacto con sincronizadores externos como por ejemplo la luz. Consiste en un retraso diario de una o dos horas en el ciclo vigilia-sueño, por lo que el paciente se duerme una hora más tarde cada día y se despierta una o dos horas más tarde. Este trastorno es raro y suele asociarse a personas invidentes ya que el reloj circadiano no responde a la luz (Reid y cols., 2004).

Los pacientes con trastorno por ritmo de sueño-vigilia irregular tienen una desorganización temporal y comportamiento irregular del ciclo vigilia-sueño. Su sueño está fragmentado y es insuficiente, ya que presentan largos periodos de

vigilia durante episodios de sueño nocturno además de somnolencia durante el día. Es común en personas con trastornos neurodegenerativos (Auger y cols, 2015).



**Figura 8.** Representación de los principales trastornos del ritmo circadiano del sueño. Las franjas negras indican el sueño y las blancas la vigilia; la barra gris representa el sueño normal (Reid y cols., 2004).

El “Jet Lag” aparece cuando se atraviesan diversas zonas horarias, como cuando viajamos en avión, ya que nuestro sistema circadiano no se restablece a la nueva zona horaria del lugar donde llegamos. Los individuos pueden presentar dificultad para iniciar el sueño junto con déficit cognitivos, somnolencia diurna y síntomas gastrointestinales.

En el trastorno del sueño del trabajador nocturno, el sistema circadiano de los trabajadores no se ajusta a su horario de trabajo, provocándole somnolencia mientras trabajan y dificultad para dormir durante el día acompañado de disminución de sus capacidades cognitivas. Ocurre principalmente en pacientes que tienen turnos rotativos en el trabajo (Kim y cols., 2013).

#### *Tratamiento de los trastornos de los ritmos circadianos del sueño*

Para llevar a cabo un diagnóstico de los trastornos del ritmo vigilia-sueño se realiza un seguimiento detallado de los patrones del sueño y vigilia del paciente con la ayuda de relojes de actigrafía. Hay marcadores biológicos que son la melatonina y la temperatura

corporal que son útiles también para registrar modificaciones en los ritmos circadianos (Zhu y Zee, 2012).

La Academia Americana de Medicina del Sueño tiene redactado un informe que contiene información detallada sobre los tratamientos específicos para cada tipo de trastorno del ritmo circadiano del sueño (Auger y cols., 2015). Algunos ejemplos de tratamientos que restauran el desajuste del ritmo circadiano son la cronoterapia, fototerapia y administración de melatonina.

- Cronoterapia. Esta técnica consiste en modificar la programación del sueño del paciente para restablecer su ciclo circadiano del sueño a las horas habituales, ya sea retrasándolo o avanzándolo (Kim y cols., 2013). También sirve para contrarrestar la somnolencia nocturna de pacientes con trastorno del trabajador nocturno (Sack y cols., 2007).
- Fototerapia. Consiste en una exposición lumínica controlada para adelantar el tiempo de sueño o para atrasarlo y así regular la ritmicidad circadiana (**Figura 9**). Se ha demostrado también beneficios en pacientes con “Jet Lag” o con trastornos de trabajador nocturno, pero no es una terapia práctica para estos pacientes (Kim y cols., 2013).
- Melatonina. La administración exógena de melatonina a una hora temprana de la mañana causa retraso en el ciclo del sueño, y si es administrada por la tarde, produce un avance del tiempo de sueño (**Figura 9**), siendo útil para tratar respectivamente, síndrome de fase avanzada y síndrome de fase retrasada del sueño (Dodson y Zee, 2010). La melatonina se utiliza también para tratar los trastornos que a menudo afectan a invidentes y a trabajadores con horario nocturno o turnos rotativos.

Existen otros tratamientos eficaces tanto para el insomnio, siendo ejemplos la hipnosis y la terapia cognitivo-conductual, como para la somnolencia diurna siendo útil el uso de sustancias estimulantes (Kim y cols., 2013).



## **7.1. Alcohol**

El alcohol es un potente inductor del sueño y actúa, en pacientes no alcohólicos, disminuyendo el tiempo de conciliación y mejorando la calidad y cantidad de sueño NREM durante la primera mitad de la noche. Sin embargo, este efecto dura poco tiempo y durante la segunda mitad de la noche presentan interrupciones del sueño. Thakkar y cols. (2015) demuestran en su estudio realizado que los efectos promotores del sueño del alcohol pueden deberse a su acción sobre mediadores de la homeostasis del sueño: la adenosina y las neuronas colinérgicas promotoras de la vigilia del prosencéfalo basal. Hay un aumento de los niveles de adenosina, la cual promueve el sueño y las neuronas colinérgicas responsables de mantener la vigilia son inhibidas. Aún así, se necesita más investigación para entender cómo y dónde actúa el alcohol para alterar la estructura del sueño (Thakkar y cols., 2015).

Las personas insomnes que consumen alcohol para así conciliar el sueño presentan una mayor sedación tras la ingesta que los no insomnes, pero utilizar el consumo de bebida como tratamiento tiene resultados perjudiciales ya que estos individuos presentan al día siguiente una fuerte somnolencia diurna y disminución del estado de alerta. En pacientes alcohólicos crónicos, se ha encontrado una disminución del sueño profundo, del sueño REM y un sueño más fragmentado. Durante la fase de abstinencia estas alteraciones se agravan (Stein y Friedmann, 2005). De hecho, uno de los factores de recaída en el consumo de alcohol, tras un periodo de abstinencia puede ser la persistencia de alteraciones del sueño. Por ello se recomienda dar inductores del sueño durante la fase de abstinencia aguda para mejorar la calidad de sueño y prevenir las recaídas (Kolla y cols., 2011).

## **7.2. Opioides**

El uso de medicamentos opiáceos para el tratamiento del dolor severo causa sedación y somnolencia diurna debido a la inhibición de neuronas colinérgicas y noradrenérgicas, alterando así la estructura vigilia-sueño. Opioides como la metadona, heroína o morfina pueden causar un aumento de la vigilia, dificultad para conciliar el sueño, disminución del sueño REM y del tiempo total de sueño, resultando un sueño de calidad inadecuada. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento crónico con opioides puede desarrollar apnea del sueño por sus efectos depresores respiratorios (Angarita y cols., 2016).

### **7.3. Estimulantes**

Los estimulantes facilitan la actividad de los neurotransmisores de monoaminas (dopamina, norepinefrina y serotonina) en los sistemas nervioso central y periférico, incrementando la liberación del neurotransmisor y/o bloqueando la recaptación del mismo. El consumo de cocaína disminuye la sensación de necesidad de sueño (Ciccarone, 2011) y está asociado con alteraciones del sueño ya que se ha demostrado dificultad para conciliar el sueño, supresión de la fase REM y disminución del tiempo total de sueño. Se ha demostrado que la administración de modafinilo, un fármaco estimulante, es un tratamiento eficaz en personas dependientes de cocaína, ya que no genera problemas de dependencia y normaliza la estructura del sueño (Angarita y cols., 2016).

## **8. CONCLUSIONES**

En los últimos años se han hecho grandes avances en el estudio de los procesos neuronales del sueño y la vigilia, describiéndose las diferentes redes de procesamiento y sistemas neuroquímicos involucrados. Las vías neurotransmisoras que llevan información hasta la corteza cerebral en el estado de vigilia componen el sistema reticular activador ascendente (SARA), innervando el tálamo, hipotálamo, entre otras estructuras. Tras un periodo prolongado de vigilia entramos en fase NREM o de sueño profundo gracias a sustancias endógenas que promueven este sueño, como es la adenosina, y neuronas GABAérgicas en el VLPO y MnPO, inhibiendo estas últimas los sistemas neurotransmisores del SARA. Se ha llamado “flip-flop” al modelo que representa la mutua inhibición entre neuronas del VLPO y la vía monoaminérgica. Durante el sueño, se alternan periodos de sueño NREM y REM, interrelacionados también mediante procesos neuronales inhibitorios. El sistema Hipocretina/oxerina también interviene en el modelo “flip-flop” activando la vigilia, resultando la narcolepsia, una patología consecuente del déficit de la funcionalidad de las neuronas productoras de oxerina. El insomnio es un trastorno multifactorial caracterizado por un estado de hiperactivación de la vigilia y altos niveles de cortisol, los cuales sugieren que el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) está asociado con la patología. Mientras que los fármacos utilizados en la narcolepsia solo van a ser eficaces para el control de

los síntomas, el insomnio puede ser erradicado de manera eficaz llevando a cabo una correcta higiene de la salud y administrando los diversos tratamientos aprobados por la FDA. El uso crónico de alcohol, opioides y sustancias estimulantes provocan un sueño fragmentado y no eficiente, siendo objetivo de su tratamiento en el periodo de abstinencia corregir las alteraciones del sueño y de esta forma evitar sus recaídas. Numerosos estudios han registrado que un sueño deficiente está relacionado positivamente con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, trastornos metabólicos (diabetes y obesidad), déficit en las capacidades cognitivas, además de presentar los individuos síntomas de depresión y ansiedad. Por otro lado, los trastornos del ritmo circadiano del sueño surgen cuando hay un desajuste entre los ritmos circadianos endógenos y el ambiente externo o cuando hay disfunción del reloj circadiano (núcleo supraquiasmático del hipotálamo) o sus vías. Los principales agentes sincronizadores del sistema circadiano son la luz y la melatonina, útiles en el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano vigilia-sueño.

La forma en que el sueño es restaurador y cómo su pérdida afecta a nuestra salud permanece aún por definir dentro de la Neurociencia, pues siguen siendo muchas las cuestiones fundamentales que quedan por resolver y cabe la posibilidad de que existan neurotransmisores y regiones cerebrales aún no identificadas que regulen la vigilia y el sueño. Por último, nuevos estudios de la fisiopatología de los trastornos del sueño son necesarios para el desarrollo de tratamientos mejorados.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract.* 2016;11(1):9.

Anker SD, Von Haehling S, Germany R. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Indian Heart J.* 2016;68:S69–76.

Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder

(DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). an update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(10):1199–236.

Babson KA, Trainor CD, Feldner MT, Blumenthal H. A test of the effects of acute sleep deprivation on general and specific self-reported anxiety and depressive symptoms: An experimental extension. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2010;41(3):297–303.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of Sleep and Wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92:1087-187.

Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: Neural Mechanisms of Sleepiness and Cataplexy. *J Neurosci*. 2012;32(36):12305–11.

Buysse DJ. Chronic Insomnia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):678–86.

Ciccarone D. Stimulant Abuse: Pharmacology, Cocaine, Methamphetamine, Treatment, Attempts at Pharmacotherapy. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2011;38(1):41–58.

Colten HR, Altevogt BM. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Committee on Sleep Medicine and Research. 2006. 217-23 p.

Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep Med*. 2010;5(4):701–15.

Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144–53.

Han KS, Kim L, Shim I. Stress and Sleep Disorder 1. 2012;21(4):141–50.

Hashmi AM, Bhatia SK, Bhatia SK, Khawaja IS. Insomnia during pregnancy: Diagnosis and rational interventions. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(4):1030–7.

Heister DS, Hayar A, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. *Sleep*. 2009;32(9):1135-47.

Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Heal.* 2015;1(1):40–3.

Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin.* 2017;12(2):167-177.

Kim MJ, Lee JH, Duffy JF. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *J Clin Outcomes Manag.* 2013;20(11):513–28.

Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:287–304.

Kolla BP, Mansukhani MP, Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: A systematic review. *Alcohol Alcohol.* 2011;46(5):578–85.

Koo B, Bagai K, Walters A. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. *Center for Digital Research and Scholarship.* 2016; 6: 401.

Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179–92.

Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T.* 2015;40(11):759–71.

Nunez A, Rodrigo-Angulo M, De Andres I, Garzon M. Hypocretin/Orexin Neuropeptides: Participation in the Control of Sleep- Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(1):50–9.

Reichner CA. Insomnia and sleep deficiency in pregnancy. *Obstet Med.* 2015;8(4):168–71.

Reid KJ, Chang A-M, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Med Clin North Am.* 2004;88(3):631–51.

Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: Pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med Rev.* 2007;11(1):71–9.

- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2007;30(11):1460–83.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726–31.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep State Switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023–42.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63.
- Scammell TE. The Neurobiology , Diagnosis , and Treatment of Narcolepsy. 2003;154–66.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 2017;93(4):747–65.
- Schwartz JRL, Roth T. Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(4):367–78.
- Sharf R, Sarhan M, DiLeone RJ. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Res*. 2010;1314:130–8.
- Stein MD, Friedmann PD. Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. *Subst Abus*. 2005;26(1):1–13.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*. 2015;49(4):299–310.
- Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:321–9.
- Zhu L, Zee PC. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1167–91.

## **10. ABREVIATURAS**

REM: movimiento rápido del ojo

NREM: movimiento no rápido del ojo

EEG: electroencefalograma

EOG: electroculograma

EMG: electromiograma

SNC: sistema nervioso central

SARA: sistema reticular activador ascendente

LDT: núcleo tegmental laterodorsal

PPT: núcleo tegmental pedunculopontino

NA: noradrenalina

LC: locus coeruleus

5-HT: serotonina

DP: dopamina

His: histamina

TMN: núcleos tubulomamilares

VLPO: área preóptica ventrolateral

MnPO: núcleo medio preóptico

SLD: núcleo sublaterodorsal

NSQ: núcleo supraquiasmático

SPZ: zona subparaventricular

DMH: núcleo dorsomedial del hipotálamo

RHT: tracto retinohipotalámico

HPA: eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal

AOS: apnea obstructiva del sueño

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

SPI: síndrome de las piernas inquietas