

77  
2 es.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

EFFECTOS POLISOMNOGRAFICOS DE LA VALERIANA Y EL LUPULO EN SUJETOS CONTROLES E INSOMNES

**T E S I S**

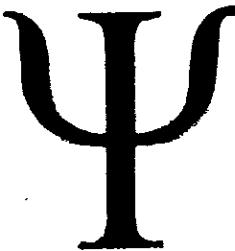
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**LICENCIADO EN PSICOLOGIA**

P R E S E N T A :

**CARLOS RAUL CASTILLO MONTOYA**

DIRECTOR DE TESIS: MTR. REYES HARO VALENCIA.  
CODIRECTOR: MTR. ALFONSO SALGADO BENITEZ.



MEXICO, D. F.

AGOSTO 1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

265680,



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Mi agradecimiento a los miembros del jurado:**

Mtro. Alfonso Salgado Benítez

Dra. Matilde Valencia Flores

Lic. José Méndez Venegas

MC. Reyes Haro Valencia

Dr. Felipe Cruz Pérez

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al MC. Reyes Haro Valencia, Jefe del Laboratorio de Sueño y Director de esta tesis. Por fomentar y apoyar el desarrollo académico de todos los que estamos bajo su digno cargo.

A mis compañeros del Instituto: Víctor Aguilera, Luis Alamillo, María Eugenia Guerrero, Armando Castorena, Francisco Inclán, Ulises Jimenez, Enrique López, Rodolfo Pérez, Lucía Rivera, María del Carmen Rubio y Manuel Ruíz. Por su apoyo y convivencia diaria.

A mis compañeros y amigos de la Facultad: Margarita Andrade, Ahydé González, María del Carmen González, Patricia Gómez, Saúl Gutiérrez, Petra Hernández, Zoraida Melendez, Alberto Mendoza, Fabiola Rodríguez, Alberto Rubio, Audrey Somohano, Rosa María Serrano, Karla Trujano, Arturo Vazquez, Victoria Santiago, Verónica Martínez, Alejandra Velasco. Por sus su gran amistad y convivencia durante la carrera.

A mis amigos de Tetelpan: Lorenzo Castillo, Andres Castro, Armando Cienega, Antonio Flores, Adriana García, Mariana García, Cirilo Gil, Jaime Gil, Benito López, Luz María López, Cecilio Martínez, Daniel Martínez, Felix Martínez, Francisco Martínez, Miriam Martínez, René Martínez, Miguel Monrroy, Antonio Puga, Rodolfo Vargas y Adriana Vargas. Por su sencillez y buen humor.

A mis padres:  
Vicente y Piedad.

A mis hermanos:  
Miguel y Claudia.

A mis primos:  
V́ctor, Efren y Sandra.

A mis sobrinos:  
Joś y Pablo.

## ÍNDICE

Lista de abreviaturas. . . . .	1
Resumen. . . . .	4
Introducción. . . . .	5
Antecedentes sobre el estudio del sueño. . . . .	9
Aspectos básicos del sueño. . . . .	12
Fisiología del ciclo sueño-vigilia. . . . .	14
Arquitectura del sueño. . . . .	17
Insomnio. . . . .	22
Insomnio psicofisiológico persistente. . . . .	26
Insomnio asociado a trastornos de la respiración inducidos por el sueño. . . . .	27
Insomnio asociado al abuso de drogas y alcohol. . . . .	29
Insomnio asociado a trastornos psiquiátricos. . . . .	30
Insomnio secundario al síndrome de movimientos periódicos de las extremidades. . . . .	31

Insomnio asociado al síndrome de piernas inquietas y jet lag .....	32
Insomnio a otros padecimientos y farmacoterapia del sueño .....	33
Valeriana y lúpulo .....	35
Método .....	39
Resultados .....	49
Discusión .....	52
Conclusiones .....	58
Bibliografía .....	59

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ASDA (American Sleep Disorders Association).

BDZ Benzodiazepinas.

CITS Clasificación internacional de los trastornos del sueño.

CPAP Generador de presión positiva de aire continua.

CPS Ciclos por segundo.

EEG Electroencefalograma.

EOG Electro-oculograma.

ECG Electrocardiograma.

EMG Electromiograma.

F1 Fase 1 de sueño.

F2 Fase 2 de sueño.

F3 Fase 3 de sueño.

F4 Fase 4 de sueño.

FMOR Fase de sueño de movimientos oculares rápidos.

FTG Campo tegmental gigante celular.

GABA Ácido gama-aminobutírico.

h Horas.

Hz Hertz.

IAHS Índice que representa el número de apneas e hipopneas por hora de sueño.

IES Índice de eficiencia de sueño.

LS Latencia de sueño.

LF1 Latencia a fase 1 de sueño.

LF2 Latencia a fase 2 de sueño.

LSMOR Latencia a sueño MOR.

MIN minutos.

MPE Movimientos periódicos de las extremidades.

MOL Movimientos oculares lentos.

NDES Número de despertares.

NMOR Número de periodos MOR.

NoMOR Sueño noMOR, compuesto por las fases 1 a la 4.

PLMS Prueba de latencias múltiples de sueño.

SAS Síndrome de apnea de sueño.

SAOS Síndrome de apnea obstructiva de sueño.

SED Somnolencia excesiva diurna.

SNC Sistema nervioso central.

SOL Sueño de ondas lentas, compuesto por las fases 3 y 4.

SP Sueño paradójico (fase MOR).

SPI Síndrome de piernas inquietas.

TC Tallo cerebral.

TTR Tiempo total de registro.

TTS Tiempo total de sueño.

VIG Vigilia.

VIR Vigilia intraregistro.

VT Vigilia total.

## RESUMEN

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente, sin embargo, hasta el momento no existe un tratamiento eficaz para controlarlo debido principalmente a las diferentes formas de este padecimiento y a los efectos colaterales de los fármacos utilizados como tratamiento. Por esto, nuestro objetivo fue conocer mediante polisomnografía los efectos de un nuevo compuesto hecho de valeriana y lúpulo, que de acuerdo a reportes previos ha producido mejoría subjetiva en pacientes insomnes.

Se estudiaron 10 pacientes adultos con insomnio psicofisiológico persistente y 10 sujetos sanos pareados por edad y sexo al grupo anterior. Empleando un estudio doble ciego cruzado se realizaron 8 noches de registro polisomnográfico para cada sujeto. A partir de la 3a. noche se administró la valeriana (500 mg.) y el lúpulo (120 mg.) por vía oral o el placebo durante 5 noches consecutivas. En la 4a. y 5a. noches se realizaron nuevamente estudios de sueño con el fin de conocer los efectos del compuesto. Después de la 2a. y 7a. noches, se realizó además la prueba de latencias múltiples de sueño con el fin de conocer los efectos diurnos del compuesto. Este procedimiento se repitió después de dos semanas en forma contrabalanceada con todos los sujetos.

Los parámetros de sueño se compararon estadísticamente mediante la prueba ANOVA de una vía y se observó que el compuesto estudiado aumenta el tiempo total de sueño y el índice de eficiencia de sueño; disminuye el número de despertares sin modificar la duración de las fases de sueño, ni producir hipersomnia diurna. Los resultados demuestran que el compuesto formado por valeriana y lúpulo es un inductor moderado de sueño y no presenta efectos adversos sobre la organización del sueño ni los niveles de vigilancia.

## INTRODUCCIÓN

A partir del desarrollo de la medicina como una disciplina moderna basada en las ciencias naturales se han realizado numerosas investigaciones sobre el sueño, su naturaleza y factores que lo originan. Así se ha encontrado muy pronto que el dormir y el despertar presentan un patrón regular vinculado con el ciclo luz-obscuridad, el cual es susceptible a una gran variedad de agentes farmacológicos. Estudios con tales agentes han permitido grandes avances en la comprensión del ciclo sueño-vigilia. Los fármacos actúan sobre receptores específicos alterando el metabolismo y la distribución de los neurotransmisores que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. De esta manera, el conocimiento de la actividad de las drogas y de la transmisión y sistemas específicos ha crecido en los últimos años y es de esperar que este crecimiento continúe y que ocurra lo mismo en el entendimiento de los trastornos del sueño. A este respecto, las observaciones de la actividad eléctrica cerebral durante el sueño y la vigilia junto con mediciones más objetivas de las conductas tanto psicológicas como fisiológicas han proporcionado información muy relevante para la práctica de la medicina del sueño. El manejo farmacológico de los trastornos del sueño es de suma importancia para esta práctica. Actualmente, la descripción de las diferentes etiologías del insomnio ha ayudado a determinar las condiciones bajo las cuales es necesario este tipo de tratamiento. El uso de hipnóticos debe estar bien fundamentado; es decir, debe conocerse bien el cuadro clínico, estableciendo las causas del padecimiento y eligiendo el tratamiento más adecuado. Es probable que muy pronto surjan fármacos más específicos de los que actualmente se utilizan para el manejo del insomnio. El presente estudio es un intento para contribuir al conocimiento de nuevas alternativas farmacológicas en el tratamiento del insomnio psicofisiológico, pues se trata de una evaluación polisomnográfica y conductual de un nuevo compuesto cuyas acciones al parecer son

opuestas a la de los fármacos comúnmente empleados en el manejo de este padecimiento.

Es común pensar que las benzodiazepinas son apropiadas para el tratamiento del insomnio de reciente origen, en el cual existe poca evidencia de alteración del sueño. Por tal motivo los fármacos se estarían prescribiendo a sujetos casi saludables dando como consecuencia efectos secundarios sobre el patrón de sueño y las actividades diurnas. El uso de fármacos en el insomnio transitorio debería de estar libre de efectos colaterales tanto durante su administración como en la suspensión del tratamiento. Sin duda, el conocimiento acerca del sueño y el surgimiento de la farmacología como disciplina clínica están haciendo posible el uso adecuado de drogas en el tratamiento de sus trastornos; en consecuencia se debe tener presente su uso seguro, sobre todo en individuos que de acuerdo a sus necesidades, requieren mantenerse muy alertas durante el día. Se sabe que los fármacos utilizados comúnmente para el manejo del insomnio sea cual fuere su etiología tienen inconvenientes: existe el riesgo de habituación y desarrollo de tolerancia, puede presentarse insomnio de rebote cuando se suspende de manera abrupta, así como manifestaciones de abstinencia y alteraciones en el patrón normal de sueño.

Los cambios en el sueño y la vigilia se dan por una parte, como consecuencia de la actividad de los neurotransmisores que intervienen en la comunicación neuronal. Algunos de estos agentes, en particular las monoaminas, juegan un papel importante en la presentación de los estados de alerta y del sueño. Como se mencionó, estos procesos pueden ser modificados por drogas, hecho que ha sido de utilidad en el manejo de distintos trastornos del sueño.

Hasta el momento se han propuesto más de 40 sustancias endógenas como mediadores químicos de la comunicación neuronal. Sólo algunos de ellos parecen ser determinantes en el control del sueño y la vigilia, pero es probable que los restantes no hayan sido estudiados a fondo. Los neurotransmisores que más atención han recibido son: norepinefrina, serotonina, acetilcolina, dopamina, histamina, ácido gama-aminobutírico (GABA) y adenosina.

Como se ha mencionado, las drogas pueden modificar la interacción entre el transmisor y el receptor. Lo anterior incluye a los agonistas los cuales semejan la acción del transmisor endógeno y los antagonistas que ocupan el sitio del transmisor endógeno sin activar al receptor.

Por último es importante mencionar que el conocimiento acerca del control del sueño y la vigilia se ha apoyado en estudios con drogas, aunque muchas de éstas no han sido totalmente específicas y pueden actuar sobre varios neurotransmisores o receptores a la vez. Esta carencia de especificidad hace difícil la interpretación de los resultados, sin embargo, el uso de agentes con diferentes propiedades ha aclarado mecanismos involucrados en dicho control. Tal es el caso de los compuestos que tienen mayor selectividad o que pueden influenciar a algunos neurotransmisores. Aunque la selección cuidadosa ha ayudado a diferenciar modos de acción, los sistemas individuales de neurotransmisores no son necesariamente independientes el uno del otro, y pueden por tanto influenciarse directa o indirectamente mediante las conexiones interneurales. Una droga con actividad específica podría dar lugar a efectos inespecíficos.

Entre las características del compuesto estudiado, en el presente proyecto destacan los efectos sedantes-hipnóticos; ya que se ha reportado en humanos un acortamiento subjetivo en la latencia

de sueño, un incremento en el tiempo total de sueño (TTS) sin afectar su arquitectura, y una mejoría subjetiva de la calidad del sueño sin causar efectos de resaca ni sedación diurna. Mientras que en roedores se ha reportado decremento de la actividad motora y un aumento en el TTS inducido por barbitúricos o benzodiazepinas.

## ANTECEDENTES SOBRE EL ESTUDIO DEL SUEÑO

En 1875, Richard Caton realizó los primeros estudios electroencefalográficos (EEG) en animales. Utilizó un sistema rudimentario para registrar gatos, conejos y monos y presentó sus hallazgos el mismo año en la Sociedad Médica Inglesa. La neurofisiología se convirtió en un campo promisorio y muchos investigadores continuaron con los estudios de EEG en mamíferos. La actividad epiléptica producida por estimulación cortical fue registrada en perros por Cybulsky en 1914, pero fue hasta 1929 cuando Hans Berger, psiquiatra austríaco realizó los primeros estudios de EEG en humanos (15). Berger en colaboración con neurólogos que le permitieron trabajar con pacientes con remoción parcial del cráneo, colocó sus electrodos de registro en la superficie epidural. Este trabajo dio como resultado varios patrones de EEG, incluyendo el ritmo alfa de alrededor de 10 ciclos por segundo (cps). Este trabajo fue ignorado por algún tiempo, hasta que fue confirmado por Adrian y Matthews en 1934.

Entre los trabajos que se basaron en la electroencefalografía para el estudio de sueño en humanos destacan los de Davis, Harvey y Loomis quienes en 1935 presentaron un sistema de clasificación de EEG durante el sueño. Dividieron las ondas cerebrales en cinco patrones y esta clasificación sirvió como base para la que se utiliza actualmente.

En 1953 Aserinsky y Kleitman reportaron la aparición periódica de movimientos oculares durante el sueño (10). En 1957, Dement y Kleitman publicaron la descripción básica de los patrones EEG y de los movimientos oculares que se presentan durante el sueño en humanos, utilizando el término sueño MOR del inglés (rapid eye movements o REM) y describiendo la naturaleza cíclica de éste y del sueño NoMOR (26).

Jouvet en 1959, realizó otro hallazgo importante para la polisomnografía. Reportó que los períodos de bajo voltaje en el EEG y de movimientos oculares rápidos descritos por Dement y Kleitman iban acompañados de una caída del tono muscular. Jouvet realizó sus estudios en gatos y este hallazgo fue confirmado en humanos por Dement.

Los hallazgos mencionados se combinaron para dar lugar a tres mediciones básicas que permiten caracterizar al sueño. Los patrones de ondas cerebrales medidos por el EEG, el estado de actividad oculomotora detectado por el electro-oculograma (EOG) y presencia o ausencia de tono muscular monitoriadas por la electromiografía (EMG). En 1968, Rechtschaffen y Kales basándose en los descubrimientos sobre el sueño publicaron un manual para el registro y clasificación de las fases de sueño en humanos, este manual fue modificado por los mismos autores en 1973 y continúa vigente hasta la fecha (85).

Con respecto a la nosología de las alteraciones del sueño, se ha elaborado la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (CITS), la cual fue publicada en 1990 por Thorpy y colaboradores (28) y permite la sistematización de dichos trastornos.

Se revisaron siete sistemas de clasificación antes de acordar el sistema final. La estructura se organizó con base en la etiopatogenia del trastorno. Sin embargo, como la patología es desconocida en la mayoría de los trastornos del sueño, la clasificación se estructuró de acuerdo a la fisiopatología. Este sistema divide a los trastornos en cuatro subgrupos:

I. Disomnias. Se incluyen los trastornos de sueño propiamente dichos en los que se produce una queja de insomnio o somnolencia excesiva.

- A) Trastornos Intrínsecos.
- B) Trastornos Extrínsecos.
- C) Trastornos del Ritmo Circadiano.

II Parasomnias. Incluyen a los trastornos que ocurren durante las distintas fases del sueño o el despertar, pero no producen queja de insomnio o somnolencia excesiva.

- A) Trastornos del Despertar.
- B) Trastornos de la Transición Sueño-Vigilia.
- C) Parasomnias Asociadas al Sueño Paradójico.
- D) Otras Parasomnias.

III. Trastornos del Sueño Asociados con Alteraciones Médico-Psiquiátricas. Se incluyen las alteraciones del sueño que se asocian a enfermedades médicas en especial de tipo psiquiátrico y neurológico, pero además se incluyen otras enfermedades médicas del campo de la cardiología, reumatología, gastroenterología, neumología y otorrinolaringología entre otras.

- A) Asociados con Enfermedades Mentales.
- B) Asociados con Enfermedades Neurológicas.
- C) Asociados con Trastornos Médicos.

IV. Otros Trastornos en Estudio. Aquí se plantean aquellas identidades que aún no han sido bien identificadas, especialmente por su baja frecuencia.

## ASPECTOS BÁSICOS DEL SUEÑO

Las definiciones acerca del sueño abundan: "El sueño es una condición natural regularmente recurrente de descanso para el cuerpo y la mente, durante la cual existen pocos o ningún pensamiento, sensaciones o movimientos conscientes" (107). Bahr señala que: "El sueño es una ocurrencia natural que tiene funciones fisiológicas y psicológicas que activan los procesos restauradores y reparadores del cuerpo". Se sabe hoy que lograr un sueño restaurador es una necesidad básica humana y que es esencial para un nivel óptimo de salud en cualquier edad. Aunque existen variaciones individuales y cambios relacionados con la edad y condiciones ambientales en cuanto a la eficiencia y cantidad de sueño requerido, es aceptado el hecho de que necesitamos dormir adecuadamente para realizar nuestras actividades diarias. Esta necesidad debe llevarse a cabo en intervalos regulares con el fin de preservar un equilibrio físico y mental. Hasta el momento se han postulado varias teorías en relación a las respuestas restauradoras, protectoras, conservadoras y adaptativas del sueño, las cuales se describirán brevemente a continuación.

1.- Hipótesis adaptativa: Un punto de vista sencillo en relación a la posible función del sueño es que se considera una conducta innata, cuyo papel principal es la adaptación a un medio ecológico (75).

2.- Hipótesis restauradora: Postula que el sueño es necesario para la recuperación del desgaste que se produce en el organismo durante la vigilia, dándose particular énfasis en el sueño de ondas lentas (SOL), el cual participa en el metabolismo de proteínas y carbohidratos (44).

3.- Reprogramación de la conducta innata: Michel Jouvet (60) sugiere que el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), debido a su actividad cerebral, es un estadio necesario para que la conducta innata sea reorganizada periódicamente por programas endógenos.

4.- Conservación de la energía: El hecho que durante el SOL se observe una disminución de los procesos metabólicos del organismo ha llevado a postular que una de sus posibles funciones es la de disminuir el gasto de energía, particularmente la empleada en el mantenimiento de la temperatura corporal y cerebral, las cuales descienden durante el sueño lento en comparación con la vigilia (16).

5.- Calentamiento del sistema nervioso central (SNC): El sueño MOR es un mecanismo que produce calentamiento, el cual permite a los animales endotermos despertar rápido a respuestas relevantes del medio, sin depender de otras fuentes externas de calor (105).

6.- Maduración del SNC: Esta hipótesis se fundamenta en el hecho de que existe una mayor cantidad de sueño MOR en los mamíferos neonatos, en comparación con la de los adultos; ya que durante esta fase de sueño existe una gran actividad neuronal, la cual contribuye a la maduración del cerebro a través de mecanismos de desarrollo que se consideran dependientes de la actividad (74).

7.- Estabilización de redes neuronales: Kavanau (64), sugiere que durante el sueño MOR se lleva a cabo un proceso denominado estabilización dinámica; es decir, que se activan circuitos neuronales que no son utilizados en la vigilia, de tal manera que se les proporciona un mantenimiento continuo para garantizar que esas redes de neuronas funcionen adecuadamente en el momento en que se les requiera.

8.- Regulación de la excitabilidad cerebral: Druker Colín señala (32) que el patrón de sueño no siempre es el mismo, sino que es susceptible de ser modificado de acuerdo a las demandas del organismo que se derivan de las actividades realizadas durante la vigilia.

9.- Almacenamiento de la memoria: Estudios recientes en humanos han demostrado por medio de la tomografía por emisión de positrones, vías de neuronas que están activas durante el sueño MOR. En imágenes cerebrales estudiadas se observó que el complejo amigdalino se encuentra en un estado de gran actividad durante esta fase de sueño, el cual está relacionado con aspectos de emoción y memoria. Este hecho sugiere que durante el sueño se llevan a cabo procesos de consolidación de la memoria (106).

Los intentos para entender el fenómeno del sueño datan desde los orígenes del hombre, pero el conocimiento referente a las características y funciones del sueño se ha desarrollado en las últimas décadas. De esta manera desde 1950 ha habido un aumento impresionante en la investigación de este fenómeno.

## **FISIOLOGÍA DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA**

Desde el inicio del presente siglo se conoce que las estructuras del tallo cerebral (TC) participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Primero se demostraron las proyecciones de las células del campo tegmental gigante celular (FTG) de la formación reticular del TC y del puente hacia diferentes estructuras, particularmente hacia las vías paramediales y las estructuras de la formación reticular. Se describieron también neuronas de los núcleos del rafe que recorren la línea media del TC y que están conectadas con otras estructuras paramediales que a su vez se proyectan hacia estructuras corticales y

8.- Regulación de la excitabilidad cerebral: Druker Colín señala (32) que el patrón de sueño no siempre es el mismo, sino que es susceptible de ser modificado de acuerdo a las demandas del organismo que se derivan de las actividades realizadas durante la vigilia.

9.- Almacenamiento de la memoria: Estudios recientes en humanos han demostrado por medio de la tomografía por emisión de positrones, vías de neuronas que están activas durante el sueño MOR. En imágenes cerebrales estudiadas se observó que el complejo amigdalino se encuentra en un estado de gran actividad durante esta fase de sueño, el cual está relacionado con aspectos de emoción y memoria. Este hecho sugiere que durante el sueño se llevan a cabo procesos de consolidación de la memoria (106).

Los intentos para entender el fenómeno del sueño datan desde los orígenes del hombre, pero el conocimiento referente a las características y funciones del sueño se ha desarrollado en las últimas décadas. De esta manera desde 1950 ha habido un aumento impresionante en la investigación de este fenómeno.

## **FISIOLOGÍA DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA**

Desde el inicio del presente siglo se conoce que las estructuras del tallo cerebral (TC) participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Primero se demostraron las proyecciones de las células del campo tegmental gigante celular (FTG) de la formación reticular del TC y del puente hacia diferentes estructuras, particularmente hacia las vías paramediales y las estructuras de la formación reticular. Se describieron también neuronas de los núcleos del rafe que recorren la línea media del TC y que están conectadas con otras estructuras paramediales que a su vez se proyectan hacia estructuras corticales y

subcorticales. Por último Cajal sugirió que las células estrelladas que se localizan lateralmente en el TC son importantes para recibir la estimulación que es transmitida a la formación reticular. Estos trabajos fueron ampliados por Brodal en 1957 y en 1967 por Scheibel; quienes demostraron que la médula espinal y el tálamo reciben numerosas proyecciones de las neuronas del FTG, de donde se proyectan directamente hacia la corteza cerebral en las áreas frontales, parietales y occipitales; hacia los núcleos oculomotores, en el TC y tanto a las motoneuronas inferiores como a las interneuronas inhibitorias de las astas ventrales de la médula espinal (56).

Las vías sensoriales fueron señaladas también a principios del siglo como responsables del mantenimiento de la vigilia; por lo tanto el sueño se presentaba por desaferentación de la corteza, es decir, como un estado resultante de la interrupción de la estimulación sensorial a la corteza. Lo anterior hizo que en 1935 Bremer realizara estudios seccionando el TC por debajo del locus coeruleus a nivel ponto medular, dando como resultado un estado de hiperalerta ó insomnio. Moruzzi y Magoun en 1949 demostraron que la estimulación de la formación reticular producía despertares acompañados de sincronización en el EEG. Posteriormente se encontró que la sección total del puente no sólo producía un estado de hiperalerta, sino que además daba lugar a movimientos oculares fásicos repetitivos, lo cual sugería la ocurrencia de un estado particular de sueño, acompañado de movimientos oculares rápidos, y que en la actualidad se conoce como sueño MOR (13).

Por otro lado, Jouvet en 1965 descubrió que las lesiones en la formación reticular pontina eliminan la ocurrencia del sueño paradójico, y que las secciones parciales realizadas por arriba del puente o la sección total del TC no afectan la periodicidad o la duración de las manifestaciones musculares u oculares de esta fase de sueño en animales. Estos estudios llevaron a la conclusión de que

los mecanismos generadores, disparadores y reguladores del sueño MOR se encuentran en el puente. Asimismo, se describió que si se producían pequeñas lesiones del puente anterior o dorsal que afectan al locus coeruleus de tal manera que se da una eliminación de la atonía muscular característica del MOR en gatos, pero no se modifica la ocurrencia de otras variables fisiológicas que acompañan a este estado de sueño (57,61). Posteriormente con lesiones más precisas, como la estimulación del locus coeruleus, se demostró que los dos tercios caudales de este núcleo son los responsables de la atonía muscular durante el MOR y que el tercio medio o anterior es el responsable de la activación cortical de los eventos fásicos y de las descargas integradas en el cuerpo geniculado lateral y corteza (62).

La idea de que el sueño es un fenómeno pasivo, resultado de la fatiga y de la interrupción de la entrada de estimulación sensorial, data también de principios de siglo. Los experimentos en que se seccionaba la médula oblongada mostraron que el encéfalo presenta señales de vigilia, mientras que la sección a nivel de tallo cerebral superior, es seguida por la actividad EEG y ocular parecida a la de narcosis profunda por la acción de barbitúricos. En ese momento se concluyó que el tono cerebral es sostenido por un flujo constante de entradas sensoriales entre la médula y el cerebro medio, y que el sueño es el resultado de la suspensión de dichas entradas. Esta idea implicaba la participación de vías sensoriales para el mantenimiento de la vigilia, y después fue remplazada por la noción de la participación de una estructura no específica como la formación reticular del TC. A partir de entonces se han realizado una gran cantidad de trabajos al respecto, entre los que destacan los de Moruzzi y Magoun, quienes en 1949 describieron trastornos de la vigilia y el sueño posteriores a las lesiones del tegmento pontomesencefálico, a lesiones bilaterales de los núcleos intralaminares del tálamo, ó bien, a ambos tipos de lesiones. En la

actualidad se sabe de acuerdo a estudios morfológicos y electrofisiológicos, que las neuronas intralaminares talámicas son excitadas monosinápticamente a partir de la formación reticular mesencefálica y que proyectan ampliamente hacia áreas corticales, lo cual sugiere una participación encefálica en los sistemas de activación (40).

Por otro lado la teoría del sueño como fenómeno activo, se generó a partir de experimentos en los que se demostró que las lesiones del hipotálamo anterior que corresponden al área preóptica y al núcleo supraquiasmático, producen insomnio, con lo cual se postuló la existencia de una estructura promotora del sueño (69).

Posteriormente se demostró que no era posible establecer una "teoría localizacionista" del sueño y por lo que las funciones del sueño no se limitaban al TC. La corteza cerebral y otras áreas subcorticales tienen participación importante en la regulación del sueño mediada por la acción de neurotransmisores (84).

## **ARQUITECTURA DEL SUEÑO**

### **VIGILIA**

El estado activo de vigilia es definido electrofisiológicamente por una banda de frecuencia en el EEG mayor a 13 cps teniendo una amplitud de 20 a 30 microvolts. Se presenta cuando el sujeto tiene los ojos abiertos, realiza alguna operación mental o dirige su atención hacia algún objeto. Se distribuye principalmente en áreas centrales y frontales.

El estado de vigilia con ojos cerrados se caracteriza por una actividad alfa de bajo voltaje entremezclada, la cual está compuesta

actualidad se sabe de acuerdo a estudios morfológicos y electrofisiológicos, que las neuronas intralaminares talámicas son excitadas monosinápticamente a partir de la formación reticular mesencefálica y que proyectan ampliamente hacia áreas corticales, lo cual sugiere una participación encefálica en los sistemas de activación (40).

Por otro lado la teoría del sueño como fenómeno activo, se generó a partir de experimentos en los que se demostró que las lesiones del hipotálamo anterior que corresponden al área preóptica y al núcleo supraquiasmático, producen insomnio, con lo cual se postuló la existencia de una estructura promotora del sueño (69).

Posteriormente se demostró que no era posible establecer una "teoría localizacionista" del sueño y por lo que las funciones del sueño no se limitaban al TC. La corteza cerebral y otras áreas subcorticales tienen participación importante en la regulación del sueño mediada por la acción de neurotransmisores (84).

## **ARQUITECTURA DEL SUEÑO**

### **VIGILIA**

El estado activo de vigilia es definido electrofisiológicamente por una banda de frecuencia en el EEG mayor a 13 cps teniendo una amplitud de 20 a 30 microvolts. Se presenta cuando el sujeto tiene los ojos abiertos, realiza alguna operación mental o dirige su atención hacia algún objeto. Se distribuye principalmente en áreas centrales y frontales.

El estado de vigilia con ojos cerrados se caracteriza por una actividad alfa de bajo voltaje entremezclada, la cual está compuesta

por actividad de frecuencia de 8 a 13 cps y unos 25-50 microvolts de amplitud teniendo un predominio en regiones parietooccipitales y temporales posteriores. En el EMG se observa un tono muscular elevado y movimientos constantes (85).

## **FASES DE SUEÑO**

Polisomnográficamente existen dos fases de sueño basadas en una gran cantidad de variables fisiológicas: el sueño NoMOR, también llamado ortodoxo, ligero, de ondas lentas y estadio S y el sueño MOR, también llamado paradójico, activo, rápido o estadio D. El sueño NoMOR en humanos se subdivide en cuatro fases diferenciadas entre sí por varios parámetros, principalmente electroencefalográficos:

### **FASE 1**

Es una fase de transición de la vigilia al sueño. Representa la fase más ligera del sueño. En el registro polisomnográfico se presenta un EEG con una gran cantidad de actividad de bajo voltaje de 3 a 7 cps, pueden aparecer ondas agudas del vértex. Esta fase suele darse también al término de cada periodo MOR y después de movimientos corporales. Rara vez ocupa más del 10% del TTS en sujetos sanos. En esta etapa el sujeto siente que flota, reacciona fácilmente a estímulos externos, presenta pensamientos pocos coherentes y a menudo ensoñaciones breves, la percepción visual disminuye y los ojos comienzan a girar lentamente. Si un sujeto despierta durante esta fase, sentirá que estaba despierto (30).

## **FASE 2**

Si el sueño no es interrumpido, una persona pasará rápidamente a la fase 2. En el EEG, esta fase se caracteriza por la presencia de husos de sueño que consisten en brotes de 12 a 14 cps con duración de medio segundo a dos segundos y de complejos K que son ondas lentas bien delineadas formadas por un componente negativo seguido inmediatamente de uno positivo, su duración es similar a la del huso de sueño. No hay movimientos oculares, aunque pueden observarse algunos brotes de movimientos lentos. En el último tercio de la noche los períodos de la fase 2 pueden ser de más de una hora, alternando con períodos de sueño MOR. Es la fase de mayor duración a lo largo de la noche pues en condiciones normales ocupa alrededor del 50% del TTS. La fase 2 puede presentarse también como interrupción de la fase MOR. En esta fase, el sujeto todavía puede despertar fácilmente como consecuencia de estímulos auditivos. A menudo los sujetos duermen con los ojos semiabiertos, pero no recuerdan haber visto algo; también ocurren pensamientos fragmentados y breves (47,51).

## **FASE 3**

Es generalmente una fase de transición entre las fases 2 y 4. Se caracteriza por la presencia del 20 al 50% de ondas de alto voltaje y de .5 a 2 cps en una época, siendo ésta una hoja de registro para polígrafo que corrido a una velocidad de 10mm/seg. representa 30 segundos del TTS, aquí todavía pueden observarse algunos husos. En esta fase se requiere de una fuerte estimulación para despertar al sujeto. Los músculos continúan relajándose, la respiración se mantiene inalterada, la presión sanguínea y la temperatura comienzan a disminuir. Ocurre generalmente en la primera mitad de

la noche, aunque puede darse en la segunda mitad en ausencia de fase 4. La fase 3 ocupa alrededor del 5% del TTS (14).

## **FASE 4**

La continuidad del sueño lleva a la última fase del sueño NoMOR, la más profunda de todo el ciclo. Se caracteriza por la presencia de más del 50% de una época de actividad delta. Es muy difícil despertar a un sujeto en esta fase, si se despertara, respondería lentamente a cualquier estímulo. Los músculos se encuentran totalmente relajados, hay pocos movimientos, disminución en la presión sanguínea y en la frecuencia respiratoria. Representa la fase más restauradora, a menudo ocurre sin ensoñaciones. Se presenta en promedio en un intervalo de 30 a 40 minutos después de haber iniciado el sueño. Esta fase parece ser un componente obligatorio del sueño y si una persona es privada de sueño con la consecuente disminución de la fase 4, recuperará la pérdida, pasando más tiempo en ella en las noches subsecuentes. Ocupa aproximadamente el 15% del TTS (5,18,29).

Las fases 3 y 4 son llamadas sueño de ondas lentas, sueño delta o sueño profundo en comparación con las fases 1 y 2 que frecuentemente son conocidas como sueño ligero. La duración promedio del sueño delta en condiciones normales comprende el 20% del TTS (11,59).

## **SUEÑO MOR**

El sueño MOR alterna con el sueño NoMOR en intervalos de aproximadamente 90 minutos en adultos. Cada episodio tiene una duración promedio de 5 a 20 minutos. El patrón EEG es parecido al

de la fase 1, excepto que en el sueño MOR se observan ondas que por su forma han sido denominadas dientes de sierra. Durante esta fase ocurren brotes de movimientos oculares rápidos, hay atonía muscular y cambios en las frecuencias cardíaca y respiratoria. Es la fase de ensoñaciones y si el sujeto despierta en este momento, es muy probable que recuerde lo que estaba soñando. El sueño MOR ocupa alrededor del 20% del TTS (55).

## CICLOS DE SUEÑO

Existe una fluctuación cíclica de las fases de sueño a lo largo de la noche. En sujetos normales el dormir inicia siempre con el sueño NoMOR y pasan aproximadamente 90 minutos antes de que ocurra el primer período MOR. El sueño NoMOR y MOR ocurren alternadamente en la noche durante 4 o 5 ciclos, en los cuales el durmiente pasa de la fase 1 a la 4, después regresa a la fase 2, posteriormente se va a la fase 1 y si no es despertado en ese momento, llega a la fase MOR. El sueño de ondas lentas tiende a predominar en el primer tercio de la noche, mientras que la duración del MOR es mayor en el último tercio (18,27,65).

Existe evidencia de que cada persona tiene un patrón de sueño único, sin embargo la mayoría de los patrones normales de sueño son similares. El sueño del adulto joven muestra un patrón muy consistente en cada noche. El sueño nocturno de los niños difiere del de los adultos. Los primeros presentan mayor cantidad de SOL. En el adulto existe una disminución moderada del sueño MOR que podría ser consecuencia de la reducción del TTS y del desarrollo del SNC. Los sujetos de edad avanzada presentan una reducción considerable en el SOL, de hecho, algunos sujetos en esta etapa de la vida no presentan este tipo de sueño en particular (24,26).

Respecto a la continuidad del sueño, se sabe que los despertares breves son comunes en los adultos. Los movimientos corporales ocurren durante el sueño en todas las edades, aunque se manifiestan más conforme mayor sea la edad de un individuo.

Por último cabe aclarar que no todas las fases de sueño tienen la misma importancia. A este respecto, Adam y Oswald en 1977 reportaron que el patrón de sueño con grandes cantidades de actividad delta es más valioso debido a sus propiedades restauradoras (2). Más aún, Dement en 1960 fue el primero en demostrar que con la privación selectiva del sueño MOR, aparece una recuperación de esta fase en cuanto el ciclo se restablece. En algunos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y en el adulto mayor se encuentran niveles bajos de sueño delta (55). Se ha propuesto a este respecto que el sueño NoMOR es un correlato de un proceso metabólico que actúa para restaurar los efectos de la vigilia en el cerebro y que este proceso se manifiesta en su más alto índice durante las fases 3 y 4 de sueño (38). De esta forma la evidencia acerca de la relevancia del SOL continúa acumulándose, principalmente en aquellos sujetos que cursan con disminución de este tipo de sueño debido a la edad, trastornos psiquiátricos, al uso crónico de depresores del SNC o de insomnio psicofisiológico persistente.

## **INSOMNIO**

Los estudios polisomnográficos han proporcionado gran cantidad de información de patrones normales y patológicos del sueño (20,82,86). Las evidencias abundan en cuanto a los trastornos de sueño. El insomnio es el más común de todas las quejas de sueño. Encuestas realizadas en los países industrializados occidentales indican que un tercio de la población adulta presenta algún grado de

Respecto a la continuidad del sueño, se sabe que los despertares breves son comunes en los adultos. Los movimientos corporales ocurren durante el sueño en todas las edades, aunque se manifiestan más conforme mayor sea la edad de un individuo.

Por último cabe aclarar que no todas las fases de sueño tienen la misma importancia. A este respecto, Adam y Oswald en 1977 reportaron que el patrón de sueño con grandes cantidades de actividad delta es más valioso debido a sus propiedades restauradoras (2). Más aún, Dement en 1960 fue el primero en demostrar que con la privación selectiva del sueño MOR, aparece una recuperación de esta fase en cuanto el ciclo se restablece. En algunos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y en el adulto mayor se encuentran niveles bajos de sueño delta (55). Se ha propuesto a este respecto que el sueño NoMOR es un correlato de un proceso metabólico que actúa para restaurar los efectos de la vigilia en el cerebro y que este proceso se manifiesta en su más alto índice durante las fases 3 y 4 de sueño (38). De esta forma la evidencia acerca de la relevancia del SOL continúa acumulándose, principalmente en aquellos sujetos que cursan con disminución de este tipo de sueño debido a la edad, trastornos psiquiátricos, al uso crónico de depresores del SNC o de insomnio psicofisiológico persistente.

## **INSOMNIO**

Los estudios polisomnográficos han proporcionado gran cantidad de información de patrones normales y patológicos del sueño (20,82,86). Las evidencias abundan en cuanto a los trastornos de sueño. El insomnio es el más común de todas las quejas de sueño. Encuestas realizadas en los países industrializados occidentales indican que un tercio de la población adulta presenta algún grado de

insomnio. La dificultad con el sueño está reportada no sólo en las encuestas sino también en la atención en las clínicas de sueño, en donde se presenta una alta incidencia del padecimiento (4,87,97).

Estrictamente hablando el insomnio significa una carencia total de sueño, sin embargo, es definido como la dificultad para dormir adecuadamente e incluye incapacidad para conciliar el sueño, despertares continuos, prematuros, o sensación de sueño no restaurador. El insomnio precede frecuentemente a episodios agudos de enfermedades mentales; también se ha asociado con un incremento en la tasa de mortalidad en sujetos relativamente sanos. Existen diferentes causas y manifestaciones del insomnio y están relacionadas frecuentemente con situaciones de stress acompañadas de tensión muscular, alteraciones emocionales y psicopatología (7,8,46).

A pesar de su alta prevalencia y el problema que causa a muchos individuos, el insomnio tiende a ser tratado inadecuadamente. Esto puede ser en parte debido a los problemas asociados al investigar la queja, ya que ésta es principalmente de naturaleza subjetiva, lo cual incluye un amplio rango de signos y síntomas, siendo difícil tratarlo con el paso del tiempo (17,47,50).

Por lo anterior se debe entender al insomnio como una queja de sueño inadecuado o anormal. Es decir, no presenta un trastorno por sí mismo, sino que siempre se encuentra ligado a otros problemas. Representa una alteración, requiere de un diagnóstico diferencial preciso con el fin de realizar un manejo más adecuado para el paciente que lo padece. El insomnio puede asociarse a una gran diversidad de trastornos médicos, psiquiátricos o trastornos de sueño específicos. La queja más común del paciente insomne consiste en dificultad para conciliar el sueño, pero ésta es sólo una parte del cuadro clínico. Las manifestaciones diurnas asociadas con la

perturbación del sueño son muy importantes para el paciente y deberían ser evaluadas clínicamente. De hecho, se considera que en el caso de no existir molestias diurnas, el manejo clínico del insomnio podría no ser necesario. Los efectos diurnos tales como la fatiga, somnolencia, depresión, ansiedad, falta de atención y otros cambios en las funciones cognitivas a menudo son atribuidas por el paciente insomne a la falta de sueño. Resulta difícil diferenciar el factor primario, es decir, saber si el sueño inadecuado está causando problemas diurnos, o bien, si un trastorno psicológico es el síntoma diurno y el sueño se ve afectado como parte del cuadro clínico.

Varios estudios han reportado que los pacientes insomnes muestran latencias de sueño mayores y menor tiempo total de sueño que los sujetos controles asintomáticos (31,34,35). También se ha descrito que existe correlación entre el reporte subjetivo y los datos polisomnográficos en durmientes normales (3). En contraste, en los insomnes existe una gran variación entre el reporte subjetivo de inicio y duración del sueño, así como una pobre correlación entre su reporte subjetivo y las mediciones polisomnográficas (71,98,101). La calidad y cantidad de sueño tienen entonces implicaciones clínicas claras, por tal motivo la evaluación del insomnio en un contexto clínico requiere de técnicas que provean de una descripción objetiva de este estado. La habilidad de cuantificar la cantidad de sueño, su distribución, continuidad, los eventos anormales que en él se dan y los correlatos fisiológicos de la calidad del mismo, representan apoyos importantes en el diagnóstico del insomnio. Lo anterior basado en una historia clínica adecuada producen un mejor entendimiento del padecimiento.

En la actualidad se están buscando nuevas alternativas de tratamiento, lo cual constituye una parte indispensable en la práctica clínica de los trastornos del sueño.

Como se mencionó con anterioridad, en la CITS se incluyen cuatro categorías. El insomnio es clasificado en una de las categorías descritas, sin embargo, es más probable que ocurra en el grupo de las disomnias o en el de trastornos mentales.

Polisomnográficamente el sueño del paciente insomne puede presentar alguna o varias de las siguientes características:

- Incremento de la latencia de sueño (LS).
- Disminución del índice de eficiencia de sueño (IES).
- Aumento del sueño ligero (fases 1 y 2).
- Disminución del SOL (fases 3 y 4).
- Aumento en el número de despertares durante la noche.
- Aumento en el índice de movimientos corporales.
- Intromisión de actividad alfa en el EEG.
- Despertar prematuro.

Como se ha mencionado el insomnio es el trastorno de sueño más frecuente en la población general (7,22). Dentro del grupo de insomnes, encontramos a la mayor parte de los sujetos con alteraciones psicológicas o psiquiátricas, siendo éstas, las principales causas del insomnio (55,63,97). Es importante mencionar que existen otras causas de insomnio y que se les debe poner atención tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.

A continuación se describirán brevemente las principales características del insomnio basándose en su prevalencia y sintomatología.

## **INSOMNIO PSICOFISIOLÓGICO PERSISTENTE**

El paciente con este tipo de trastorno presenta dificultad para conciliar el sueño, así como múltiples despertares durante la noche. Generalmente la manifestación del síndrome tiene una evolución de dos meses, aunque es muy frecuente encontrarse con pacientes que han cursado con el problema durante varios años. Los factores psicológicos juegan un papel importante en el insomnio, ya que éste se desarrolla a partir del condicionamiento de factores relacionados con tensión o ansiedad que ocasionan una autoestimulación en el paciente y le impiden conciliar el sueño. Es común encontrar a estos sujetos durmiendo en lugares distintos a la recámara aún cuando no se lo propongan, sin embargo, cuando intentan ir a dormir a la cama, presentan dificultad para conciliar el sueño nuevamente. En otra gran parte de los sujetos insomnes, el factor condicionante se encuentra en el medio ambiente, por ejemplo, en muebles, rutinas previas a dormir, situaciones diarias, preocupaciones, etc. Así cuando estos factores desaparecen o se controlan, el paciente refiere dormir mejor. Es por ello, que pacientes que reportan tener insomnio, generalmente duermen mejor en el laboratorio de sueño que en su casa (47).

A diferencia de los pacientes con insomnio asociado a trastornos psiquiátricos, en quienes se puede distinguir cierta patología, los pacientes con insomnio psicofisiológico son personas de tipo tensional, que tienden a presentar síntomas de trastornos funcionales y que no se perciben como ansiosas. Es típico que estos pacientes enfoquen todos los problemas únicamente al insomnio (39,50,103).

En estos casos el tratamiento psicológico es de gran utilidad, ya que después de la detección del factor condicionante, se puede proceder a instalar un programa de rehabilitación en que se utilicen

técnicas psicológicas para apoyar el tratamiento médico, como la biorretroalimentación, modificación de la conducta, higiene de sueño, psicoterapia, etc. (36,79,81).

*Es importante destacar que se trata en la mayoría de los casos de un trastorno crónico que se presenta frecuentemente asociado a otras alteraciones.*

## **INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS DE LA RESPIRACIÓN INDUCIDOS POR EL SUEÑO**

Este grupo está formado por pacientes que presentan el síndrome de apnea de sueño (SAS) en cualquiera de sus manifestaciones. Aunque típicamente se ha descrito que la principal manifestación del SAS y sobre todo del síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS) es la somnolencia excesiva diurna, se ha documentado también un incremento en la incidencia de este padecimiento con manifestaciones de insomnio.

La apnea de sueño se define como el cese de flujo de aire por un periodo de 10 segundos o más. Un índice mayor a 5 eventos por hora de sueño es considerado como patológico. Se han descrito varios tipos de apnea: cuando no hay esfuerzo respiratorio ni flujo de aire, se denomina apnea central, que es el tipo de alteración respiratoria que más se relaciona con el insomnio. Si el esfuerzo respiratorio persiste en ausencia del flujo de aire, se conoce al evento como apnea obstructiva. La apnea mixta presenta la carencia de flujo de aire que inicialmente no es acompañada por esfuerzo respiratorio seguida de obstrucción evidente previa a la recuperación del flujo de aire. Aunque los eventos de apnea durante el sueño se observan fácilmente en un registro polisomnográfico, es la respuesta de activación la que determina el impacto sobre la arquitectura de sueño

técnicas psicológicas para apoyar el tratamiento médico, como la biorretroalimentación, modificación de la conducta, higiene de sueño, psicoterapia, etc. (36,79,81).

Es importante destacar que se trata en la mayoría de los casos de un trastorno crónico que se presenta frecuentemente asociado a otras alteraciones.

## **INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS DE LA RESPIRACIÓN INDUCIDOS POR EL SUEÑO**

Este grupo está formado por pacientes que presentan el síndrome de apnea de sueño (SAS) en cualquiera de sus manifestaciones. Aunque típicamente se ha descrito que la principal manifestación del SAS y sobre todo del síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS) es la somnolencia excesiva diurna, se ha documentado también un incremento en la incidencia de este padecimiento con manifestaciones de insomnio.

La apnea de sueño se define como el cese de flujo de aire por un periodo de 10 segundos o más. Un índice mayor a 5 eventos por hora de sueño es considerado como patológico. Se han descrito varios tipos de apnea: cuando no hay esfuerzo respiratorio ni flujo de aire, se denomina apnea central, que es el tipo de alteración respiratoria que más se relaciona con el insomnio. Si el esfuerzo respiratorio persiste en ausencia del flujo de aire, se conoce al evento como apnea obstructiva. La apnea mixta presenta la carencia de flujo de aire que inicialmente no es acompañada por esfuerzo respiratorio seguida de obstrucción evidente previa a la recuperación del flujo de aire. Aunque los eventos de apnea durante el sueño se observan fácilmente en un registro polisomnográfico, es la respuesta de activación la que determina el impacto sobre la arquitectura de sueño

y que se manifiesta como dificultad para conciliar el sueño y despertares continuos, dando como consecuencia que el sujeto que lo padece presente una sensación de sueño insuficiente y no reparador. Además de esto, existen riesgos cardiovasculares debido a los cambios en la saturación de oxígeno provocados por las apneas. Estos pacientes también pueden presentar hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedad vascular cerebral, así como alteraciones del ritmo cardiaco que pueden ocasionar muerte súbita cuando el sujeto permanece dormido. Recientemente se ha observado que la apnea de sueño se asocia con índices de mortalidad tanto por accidentes laborales y automovilísticos como por complicaciones cardiopulmonares y cerebovasculares (6). La utilización de fármacos depresores del SNC incluyendo cualquier hipnótico y el alcohol exacerban el trastorno respiratorio, de aquí que el uso de estos fármacos sea peligroso para los pacientes con este trastorno quienes pueden presentar una historia prolongada del padecimiento, sin haberse dado cuenta de la causa, debido a que el SAS se manifiesta exclusivamente durante el sueño.

El tratamiento del síndrome se basa en el tipo de apnea y la severidad de los síntomas. Hasta el momento no se cuenta con una forma terapéutica específica y en lo que en la actualidad se maneja para el tratamiento de casos severos de apnea obstructiva es la cirugía, el generador de presión de aire positiva continua (CPAP) y la disminución de peso corporal; mientras que para la apnea central y mixta se utiliza el CPAP, oxigenación nocturna, estimulantes respiratorios, antidepresivos y psicoterapia (102,105).

Los hallazgos polisomnográficos en la apnea de sueño son principalmente el cese del aire, disminución de la saturación de oxígeno, braditaquicardia y ondas alfa asociadas a movimientos corporales o microdespertares al final de cada apnea. En casos severos los episodios apneicos pueden sumar más de 600 durante la

noche, en tanto los niveles de saturación de oxígeno pueden llegar a ser menores del 15% del nivel basal obtenido en vigilia (45,58,102).

## **INSOMNIO ASOCIADO AL ABUSO DE DROGAS Y AL ALCOHOL**

Este grupo actualmente representa un tipo importante de trastornos del sueño, dado el impacto social, físico y emocional de la ingesta de fármacos de acción central y de alcohol. Un caso especial lo presenta el abuso de hipnóticos, ya que un gran número de pacientes presenta insomnio asociado al uso crónico de éstos. En general los pacientes se quejan de dificultad para conciliar el sueño, así como de varios despertares, a pesar de los incrementos de las dosis usadas para poder dormir o el continuo cambio de fármacos para lograr el mismo efecto. Estos síntomas son interpretados por la mayoría de los pacientes como un indicador de que el fármaco todavía es necesario, reforzando la dependencia a su uso e incremento de la probabilidad de desarrollar insomnio crónico. Si estos fármacos son suspendidos abruptamente, se presenta el denominado insomnio de rebote, o sueños de contenido ansioso (77,88,89). En algunos casos pueden ocurrir complicaciones más serias como convulsiones o presentación de cuadros depresivos, por lo cual se debe de hacer una reducción paulatina del fármaco.

Las benzodiazepinas son los hipnóticos de mayor uso para el tratamiento del insomnio, no obstante, estos fármacos están indicados por períodos cortos de tiempo, debido a que los pacientes desarrollan tolerancia y dependencia después de tres semanas de su utilización. Esto representa un serio problema de salud ya que es frecuente encontrar en la práctica clínica a pacientes que llevan años tomando hipnóticos sin que se haya resuelto su problema de insomnio (1,76,80).

noche, en tanto los niveles de saturación de oxígeno pueden llegar a ser menores del 15% del nivel basal obtenido en vigilia (45,58,102).

## **INSOMNIO ASOCIADO AL ABUSO DE DROGAS Y AL ALCOHOL**

Este grupo actualmente representa un tipo importante de trastornos del sueño, dado el impacto social, físico y emocional de la ingesta de fármacos de acción central y de alcohol. Un caso especial lo presenta el abuso de hipnóticos, ya que un gran número de pacientes presenta insomnio asociado al uso crónico de éstos. En general los pacientes se quejan de dificultad para conciliar el sueño, así como de varios despertares, a pesar de los incrementos de las dosis usadas para poder dormir o el continuo cambio de fármacos para lograr el mismo efecto. Estos síntomas son interpretados por la mayoría de los pacientes como un indicador de que el fármaco todavía es necesario, reforzando la dependencia a su uso e incremento de la probabilidad de desarrollar insomnio crónico. Si estos fármacos son suspendidos abruptamente, se presenta el denominado insomnio de rebote, o sueños de contenido ansioso (77,88,89). En algunos casos pueden ocurrir complicaciones más serias como convulsiones o presentación de cuadros depresivos, por lo cual se debe de hacer una reducción paulatina del fármaco.

Las benzodiacepinas son los hipnóticos de mayor uso para el tratamiento del insomnio, no obstante, estos fármacos están indicados por períodos cortos de tiempo, debido a que los pacientes desarrollan tolerancia y dependencia después de tres semanas de su utilización. Esto representa un serio problema de salud ya que es frecuente encontrar en la práctica clínica a pacientes que llevan años tomando hipnóticos sin que se haya resuelto su problema de insomnio (1,76,80).

La utilización prolongada de estos hipnóticos produce efectos adversos sobre la arquitectura de sueño, entre los que destacan: aumento de las fases 1 y 2, decremento de las fases 3 y 4, así como pseudohusos de sueño e intromisión de ondas alfa (11,41,94).

En los casos de insomnio producido por la ingesta excesiva de alcohol, el paciente presenta un patrón de sueño parecido al de los sujetos de edad avanzada, caracterizado principalmente por despertares frecuentes, aumento de sueño ligero y un número de cambios de fase y disminución o pérdida del sueño delta. Debido a lo anterior el sueño en el paciente alcohólico es ligero y fragmentado, dando como consecuencia que el ciclo sueño-vigilia se vea alterado y los pacientes permanezcan más tiempo en la cama pudiendo incluso presentar somnolencia excesiva diurna. El sueño de estos pacientes se mantiene perturbado, aún después de haber dejado de beber, pues se ha reportado que incluso después de dos años de abstinencia, el patrón de sueño del paciente alcohólico permanece muy fragmentado, presenta una disminución del sueño delta, y continúa aún con dificultades para conciliar el sueño (108).

## **INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Se ha descrito que en la población psiquiátrica es donde se observa la mayor incidencia de insomnio (49,51,55). Los psiquiatras y psicólogos clínicos están acostumbrados a encontrar este síntoma asociado a patología psiquiátrica, principalmente del tipo de trastornos afectivos, o bien algunas otras alteraciones como: ansiedad generalizada, fobias, hipocondriasis, obsesión, compulsión o algunas otras alteraciones de la personalidad. Por ejemplo, aproximadamente el 85% de los pacientes que se quejan de

La utilización prolongada de estos hipnóticos produce efectos adversos sobre la arquitectura de sueño, entre los que destacan: aumento de las fases 1 y 2, decremento de las fases 3 y 4, así como pseudohusos de sueño e intromisión de ondas alfa (11,41,94).

En los casos de insomnio producido por la ingesta excesiva de alcohol, el paciente presenta un patrón de sueño parecido al de los sujetos de edad avanzada, caracterizado principalmente por despertares frecuentes, aumento de sueño ligero y un número de cambios de fase y disminución o pérdida del sueño delta. Debido a lo anterior el sueño en el paciente alcohólico es ligero y fragmentado, dando como consecuencia que el ciclo sueño-vigilia se vea alterado y los pacientes permanezcan más tiempo en la cama pudiendo incluso presentar somnolencia excesiva diurna. El sueño de estos pacientes se mantiene perturbado, aún después de haber dejado de beber, pues se ha reportado que incluso después de dos años de abstinencia, el patrón de sueño del paciente alcohólico permanece muy fragmentado, presenta una disminución del sueño delta, y continua aún con dificultades para conciliar el sueño (108).

## **INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Se ha descrito que en la población psiquiátrica es donde se observa la mayor incidencia de insomnio (49,51,55). Los psiquiatras y psicólogos clínicos están acostumbrados a encontrar este síntoma asociado a patología psiquiátrica, principalmente del tipo de trastornos afectivos, o bien algunas otras alteraciones como: ansiedad generalizada, fobias, hipocondriasis, obsesión, compulsión o algunas otras alteraciones de la personalidad. Por ejemplo, aproximadamente el 85% de los pacientes que se quejan de

insomnio crónico presentan alteraciones en una o más escalas del Inventario Multifásico de la Personalidad (37).

Aunque se han realizado numerosos estudios polisomnográficos, aún no se ha logrado determinar psicofisiológicamente los factores que caracterizan a este grupo de pacientes. Sin embargo, en los casos que cursan con depresión mayor o esquizofrenia, se ha reportado una disminución en el tiempo de aparición del primer periodo de sueño MOR (55). En muchos de estos pacientes, puede encontrarse también disminución del SOL (97).

### **INSOMNIO SECUNDARIO AL SÍNDROME DE MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS EXTREMIDADES**

El síndrome de movimientos periódicos de las extremidades es un padecimiento caracterizado por contracciones estereotipadas, repetitivas principalmente y periódicas de las extremidades inferiores. Estas contracciones ocasionan microdespertares y por consiguiente, perturbaciones en el patrón de sueño que pueden condicionar tanto insomnio como somnolencia excesiva diurna (90,99). Este trastorno es el que más se encuentra asociado a alteraciones médicas como son: avitaminosis, padecimientos hepáticos y renales, administración de fármacos tricíclicos y a otros trastornos del sueño como el síndrome de piernas inquietas, narcolepsia y síndrome de apnea de sueño. En ocasiones se requiere hacer un diagnóstico diferencial al de epilepsia nocturna. Aunque la etiología de este síndrome es desconocida, se sabe que está presente en un gran número de sujetos asintomáticos y que su prevalencia aumenta con la edad (23).

insomnio crónico presentan alteraciones en una o más escalas del Inventario Multifásico de la Personalidad (37).

Aunque se han realizado numerosos estudios polisomnográficos, aún no se ha logrado determinar psicofisiológicamente los factores que caracterizan a este grupo de pacientes. Sin embargo, en los casos que cursan con depresión mayor o esquizofrenia, se ha reportado una disminución en el tiempo de aparición del primer periodo de sueño MOR (55). En muchos de estos pacientes, puede encontrarse también disminución del SOL (97).

## **INSOMNIO SECUNDARIO AL SÍNDROME DE MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS EXTREMIDADES**

El síndrome de movimientos periódicos de las extremidades es un padecimiento caracterizado por contracciones estereotipadas, repetitivas principalmente y periódicas de las extremidades inferiores. Estas contracciones ocasionan microdespertares y por consiguiente, perturbaciones en el patrón de sueño que pueden condicionar tanto insomnio como somnolencia excesiva diurna (90,99). Este trastorno es el que más se encuentra asociado a alteraciones médicas como son: avitaminosis, padecimientos hepáticos y renales, administración de fármacos tricíclicos y a otros trastornos del sueño como el síndrome de piernas inquietas, narcolepsia y síndrome de apnea de sueño. En ocasiones se requiere hacer un diagnóstico diferencial al de epilepsia nocturna. Aunque la etiología de este síndrome es desconocida, se sabe que está presente en un gran número de sujetos asintomáticos y que su prevalencia aumenta con la edad (23).

Polisomnográficamente hay incremento en la actividad electromiográfica de las piernas. Según criterios recientes para el diagnóstico de este síndrome se deben presentar un mínimo de 40 eventos, en trenes de cuando menos 5 contracciones seguidas, separadas cada una de por lo menos 20 y no más de 90 segundos (83).

## **INSOMNIO ASOCIADO AL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS**

Este síndrome se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables, no dolorosas, indescriptibles por el paciente, que se presentan en los miembros inferiores al sentarse o al acostarse, y que desaparecen al mover continuamente las piernas, al caminar, golpetear o friccionar. Estas sensaciones retrasan el inicio de sueño hasta por varias horas. La mayoría de los pacientes con este síndrome, presentan de manera asociada el síndrome de movimientos periódicos de las extremidades y al igual que éstos, dichos problemas están relacionados con una gran variedad de trastornos médicos. Se sabe también que existe predisposición genética a este síndrome (42).

Polisomnográficamente, se presenta un incremento en la LS y en el número de despertares secundarios a la presencia repetida de movimientos y sensaciones desagradables en las extremidades (42).

## **SÍNDROME DE JET LAG**

Como se mencionó anteriormente el ciclo sueño-vigilia presenta una fluctuación circadiana, la cual es sincronizada por el ciclo luz-obscuridad. Cuando estas señales externas cambian

Polisomnográficamente hay incremento en la actividad electromiográfica de las piernas. Según criterios recientes para el diagnóstico de este síndrome se deben presentar un mínimo de 40 eventos, en trenes de cuando menos 5 contracciones seguidas, separadas cada una de por lo menos 20 y no más de 90 segundos (83).

## **INSOMNIO ASOCIADO AL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS**

Este síndrome se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables, no dolorosas, indescriptibles por el paciente, que se presentan en los miembros inferiores al sentarse o al acostarse, y que desaparecen al mover continuamente las piernas, al caminar, golpetear o friccionar. Estas sensaciones retrasan el inicio de sueño hasta por varias horas. La mayoría de los pacientes con este síndrome, presentan de manera asociada el síndrome de movimientos periódicos de las extremidades y al igual que éstos, dichos problemas están relacionados con una gran variedad de trastornos médicos. Se sabe también que existe predisposición genética a este síndrome (42).

Polisomnográficamente, se presenta un incremento en la LS y en el número de despertares secundarios a la presencia repetida de movimientos y sensaciones desagradables en las extremidades (42).

## **SÍNDROME DE JET LAG**

Como se mencionó anteriormente el ciclo sueño-vigilia presenta una fluctuación circadiana, la cual es sincronizada por el ciclo luz-obscuridad. Cuando estas señales externas cambian

rápidamente como al realizar un viaje intercontinental, el ritmo circadiano no lo hace con la misma velocidad, ocurriendo una desincronización que da origen a los síntomas del síndrome de Jet-Lag el cual generalmente incluye manifestaciones de insomnio y somnolencia excesiva (43,52).

## **INSOMNIO ASOCIADO A OTROS PADECIMIENTOS**

Con menor frecuencia, también existe el insomnio secundario a otro tipos de trastornos, como son: neurológicos, endócrinos y metabólicos. Existe también el insomnio de inicio en la infancia o el insomnio subjetivo o idiopático que es aquel en donde no hay hallazgos objetivos, es decir el sujeto se queja de insomnio y no se encuentra ningún rasgo patológico en la polisomnografía (100,101). Este último caso es muy interesante ya que como su nombre lo indica los pacientes se quejan de serios trastornos, aún teniendo un patrón e índices normales de sueño. Este tipo de insomnio se distingue del psicofisiológico persistente, puesto que el paciente al dormir mejor en el laboratorio refiere sentirse bien al día siguiente.

## **FARMACOTERAPIA DEL SUEÑO**

Se sabe que la mayoría de las drogas utilizadas en la medicina del sueño actúan sobre el SNC y que aquellas que son utilizadas terapéuticamente modulan la actividad de los neurotransmisores clásicos, pudiendo también afectar otros sistemas como el ciclo sueño-vigilia (11,21).

Parte importante del conocimiento actual acerca de los mecanismos del sueño y la vigilia se basa en los estudios con drogas, aunque muchas de las utilizadas hasta el momento no han sido

rápidamente como al realizar un viaje intercontinental, el ritmo circadiano no lo hace con la misma velocidad, ocurriendo una desincronización que da origen a los síntomas del síndrome de Jet-Lag el cual generalmente incluye manifestaciones de insomnio y somnolencia excesiva (43,52).

## **INSOMNIO ASOCIADO A OTROS PADECIMIENTOS**

Con menor frecuencia, también existe el insomnio secundario a otro tipos de trastornos, como son: neurológicos, endócrinos y metabólicos. Existe también el insomnio de inicio en la infancia o el insomnio subjetivo o idiopático que es aquel en donde no hay hallazgos objetivos, es decir el sujeto se queja de insomnio y no se encuentra ningún rasgo patológico en la polisomnografía (100,101). Este último caso es muy interesante ya que como su nombre lo indica los pacientes se quejan de serios trastornos, aún teniendo un patrón e índices normales de sueño. Este tipo de insomnio se distingue del psicofisiológico persistente, puesto que el paciente al dormir mejor en el laboratorio refiere sentirse bien al día siguiente.

## **FARMACOTERAPIA DEL SUEÑO**

Se sabe que la mayoría de las drogas utilizadas en la medicina del sueño actúan sobre el SNC y que aquellas que son utilizadas terapéuticamente modulan la actividad de los neurotransmisores clásicos, pudiendo también afectar otros sistemas como el ciclo sueño-vigilia (11,21).

Parte importante del conocimiento actual acerca de los mecanismos del sueño y la vigilia se basa en los estudios con drogas, aunque muchas de las utilizadas hasta el momento no han sido

totalmente específicas, razón por la cual podrían estar actuando sobre diferentes neurotransmisores o receptores. Esta carencia de especificidad hace difícil la comprensión de los resultados obtenidos. Sin embargo, al utilizar drogas con diferentes propiedades se han entendido algunos de los mecanismos incluidos en la regulación del ciclo sueño-vigilia. A pesar de que la selección cuidadosa de fármacos ha ayudado a diferenciar modos de acción, los sistemas de neurotransmisores dependientes unos de otros pueden influenciarse directa o indirectamente mediante la comunicación neural; así la droga específica puede dar lugar a efectos no específicos (33,88,89).

Actualmente se presenta un gran desarrollo en el conocimiento del continuo sueño-vigilia, sin embargo, aún no se ha logrado el entendimiento de las relaciones entre los neurotransmisores desde una perspectiva biológica y farmacológica. Por esta razón es necesario continuar realizando estudios farmacológicos con el objeto de acercarse lo más posible a dicho entendimiento.

En la farmacoterapia empleada para el manejo del insomnio, las benzodiacepinas son los hipnóticos prescritos con mayor frecuencia. Todas ellas presentan el mismo efecto sobre el patrón de sueño y tienen potencialmente las mismas indicaciones terapéuticas, sin embargo, estos fármacos no pueden ser considerados buenos hipnóticos puesto que no inducen sueño fisiológico. Por esto, en la actualidad se considera que un hipnótico para ser efectivo debe de mantener su eficacia mediante la administración prolongada, es decir, que al utilizarse en forma continua por tres semanas o más conserve su efecto inductor de sueño. Si se toma de noche no debe causar somnolencia durante el día ni presentar efectos de abstinencia. Debe mejorar objetiva y subjetivamente la calidad de sueño y los procesos restauradores que le acompañan (77).

Con base en los conocimientos sobre la fisiología del sueño, se han formulado ciertos requisitos que deben tomarse en cuenta. Idealmente se requiere que un hipnótico se distinga por el pronto inicio de su efecto y que éste sea lo suficientemente eficaz para evitar despertares durante la noche; que cause un sueño natural, no narcótico, es decir, que no suprima el SOL ni el MOR; que ejerza en los pacientes un bienestar subjetivo después de despertarse y que no tenga durante el día un efecto sedante (92).

Es importante que un hipnótico no presente en fenómeno de tolerancia, o sea, una pérdida de su efecto con el uso repetido, que es la regla en el manejo farmacoterapéutico de las perturbaciones del sueño. Que no exhiba peligro de acumulación en los tejidos y por ende una intensificación de su efecto durante el transcurso del tratamiento, modificando la actividad mental durante el día, y que no conduzca a un potencial de dependencia farmacológica, aún con tratamiento de larga duración (41).

Debe de caracterizarse por un amplio espectro terapéutico, para evitar efectos secundarios con el empleo correcto y se pueda evaluar como inofensiva una eventual sobredosis. Asimismo, no debe provocar una necesidad de sueño aumentada, ni intensificar los episodios de apnea del sueño (94,102).

## **VALERIANA Y LÚPULO**

Es de suma importancia que los nuevos compuestos no afecten la arquitectura del sueño (92,105). La fitoterapia actualmente representa una posibilidad ya que existen plantas medicinales a las que tradicionalmente se les han atribuido propiedades sedantes. En el caso del insomnio, la valeriana se ha utilizado popularmente durante mucho tiempo como inductora de sueño. Esta planta se

Con base en los conocimientos sobre la fisiología del sueño, se han formulado ciertos requisitos que deben tomarse en cuenta. Idealmente se requiere que un hipnótico se distinga por el pronto inicio de su efecto y que éste sea lo suficientemente eficaz para evitar despertares durante la noche; que cause un sueño natural, no narcótico, es decir, que no suprima el SOL ni el MOR; que ejerza en los pacientes un bienestar subjetivo después de despertarse y que no tenga durante el día un efecto sedante (92).

Es importante que un hipnótico no presente en fenómeno de tolerancia, o sea, una pérdida de su efecto con el uso repetido, que es la regla en el manejo farmacoterapéutico de las perturbaciones del sueño. Que no exhiba peligro de acumulación en los tejidos y por ende una intensificación de su efecto durante el transcurso del tratamiento, modificando la actividad mental durante el día, y que no conduzca a un potencial de dependencia farmacológica, aún con tratamiento de larga duración (41).

Debe de caracterizarse por un amplio espectro terapéutico, para evitar efectos secundarios con el empleo correcto y se pueda evaluar como inofensiva una eventual sobredosis. Asimismo, no debe provocar una necesidad de sueño aumentada, ni intensificar los episodios de apnea del sueño (94,102).

## VALERIANA Y LÚPULO

Es de suma importancia que los nuevos compuestos no afecten la arquitectura del sueño (92,105). La fitoterapia actualmente representa una posibilidad ya que existen plantas medicinales a las que tradicionalmente se les han atribuido propiedades sedantes. En el caso del insomnio, la valeriana se ha utilizado popularmente durante mucho tiempo como inductora de sueño. Esta planta se

distribuye ampliamente en Europa, Asia y Norteamérica. Existen alrededor de 170 especies, sin embargo, la valeriana officinalis es la que más a menudo se cultiva para uso terapéutico (53).

Existen evidencias de las propiedades sedantes de la valeriana. Se ha demostrado que dos especies de valeriana administradas intraperitonealmente en dosis de 5 a 15 mg/kg., disminuyeron la actividad locomotora en ratones (54). También se ha demostrado la presencia de valepotriatos en una especie de valeriana y se les han atribuido propiedades sedantes (53,70). En otro estudio se encontró que 2 mg/kg. de un extracto acuoso de la raíz de valeriana, disminuye la actividad locomotora en ratas (9). Se han aislado algunos valepotriatos de las raíces de la valeriana y se ha demostrado que tiene efectos sedantes en ratones (92). Los aceites esenciales de la valeriana, así como sus fracciones y sus compuestos puros poseen propiedades tranquilizantes. La fracción de oxígeno de aceite esencial es la de mayor importancia para producir dichos efectos (53). En un estudio más detallado se reporta la actividad depresora del sistema nervioso mediante la acción del ácido valerénico. Se encontró una disminución en la actividad locomotora de ratones y se planteó que dicho efecto se presenta de manera similar al observado con dos benzodiazepinas empleadas en este mismo estudio. Asimismo, se reportaron cambios en los niveles de serotonina y noradrenalina bajo esta condición y un aumento en el tiempo de sueño inducido por pentobarbital (70). También se ha caracterizado la actividad depresora del sistema nervioso del ratón bajo la administración de un extracto de raíz de valeriana. En este estudio se encontraron efectos sedantes a través de una disminución en la actividad motriz y un incremento en el tiempo de sueño inducido por tiopental (70).

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el SNC y se estima que alrededor de la tercera parte de todas las

sinapsis son gabaérgicas. Éstas se llevan a cabo en interneuronas, es decir, neuronas de axones cortos, creando así circuitos locales que se encargan de modular la actividad por medio de inhibiciones pre y postsinápticas en varias estructuras cerebrales de gran importancia que tienen que ver en forma "indirecta" con el ciclo sueño-vigilia como lo son; la corteza cerebral, el hipocampo y el tallo cerebral.

La potencialización de los efectos del GABA puede explicar algunas de las acciones de la valeriana actuando como hipnótico y ansiolítico en el sistema límbico, como anticonvulsivo en la corteza, y con efectos amnésicos en el hipocampo y en el cerebelo. Los receptores GABA-A están implicados en la modulación de la cantidad de iones de cloro en la membrana neural produciendo una hiperpolarización de las neuronas (54,72). Otro receptor que está presente en el SNC es el receptor benzodiazepínico (BDZ) que se encuentra localizado en la membrana mitocondrial. Algunos estudios reportan indicios de la actividad de la valeriana in vitro en los receptores GABA-A y de otros receptores en el SNC (53). Otro estudio realizado en ratas reporta que con la administración de la valeriana se presenta una reducción en el metabolismo de glucosa en regiones cerebrales, un efecto común en otros fármacos sedantes, incluyendo benzodiazepinas, barbitúricos y agonistas del GABA (78).

Aunque se desconoce la forma en que actúan esas sustancias, se sugiere que la interacción de la valeriana con el complejo receptor GABA-BDZ-cloro puede representar una base molecular de los efectos sedantes (78,91). Hasta ahora no ha sido posible identificar los sitios más importantes de acción en el cerebro, pero hay una alta densidad de receptores en la corteza cerebral, por consiguiente existen interacciones con otros neurotransmisores que están involucrados en el control del ciclo sueño-vigilia, como son las monoaminas y la acetilcolina (93).

En humanos se ha señalado que existe mejoría subjetiva en el sueño de voluntarios sanos con el uso de un extracto acuoso de valeriana officinalis, aunque este estudio consistió solamente en la aplicación de un cuestionario de hábitos de sueño (67). También se ha reportado disminución en la latencia de sueño y en el número de movimientos durante las primeras horas de sueño de 8 pacientes con insomnio leve bajo la administración de 450 y 900 mg. de extracto acuoso de valeriana. La estimación de la latencia de sueño se realizó mediante un cuestionario y el análisis de movimientos mediante telemetría; cabe señalar que no se realizó polisomnografía y que no se encontraron efectos secundarios bajo estas condiciones (68). En un estudio con electroencefalografía diurna con sujetos sanos, no se observaron cambios en la latencia de sueño, sin embargo, no se precisa la hora en que se realizó el EEG (67).

El fármaco estudiado está elaborado por extracto de valeriana el cual contiene los llamados ácidos valerenal, valerénico, y acetoxivalerénico y valepotriatos que se desdoblán en ácidos valerénicos y por extracto de lúpulo, siendo las sustancias activas de los aceites esenciales humulón y lupulón, así como las flavonoides. El lúpulo se usa en este compuesto para potencializar el efecto de la valeriana, ya que éste posee también propiedades relajantes y para disminuir su aroma desagradable (78).

El objetivo de este trabajo fue comparar los efectos de un nuevo compuesto elaborado a base de valeriana y lúpulo, sobre la organización del sueño en pacientes con insomnio psicofisiológico y en sujetos normales; así mismo valorar el grado de hipersomnia en ambos grupos.

## **MÉTODO**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los efectos del compuesto hecho a base de valeriana y lúpulo sobre la arquitectura del sueño en sujetos con insomnio psicofisiológico y controles?

### **JUSTIFICACIÓN**

El insomnio es el trastorno de sueño más común en la población general. El insomnio psicofisiológico es la forma más frecuente de este padecimiento. Entre las características más importantes de este trastorno destaca la ausencia de alteración orgánica como los síndromes de apnea de sueño o movimientos periódicos de las extremidades. Como se ha mencionado los hipnóticos actuales afectan la organización del sueño y disminuyen la capacidad de ejecución diurna. Es por esto que resulta importante buscar nuevos compuestos que carezcan de estos efectos adversos.

La fitoterapia en la actualidad representa una alternativa en el caso del insomnio, ya que es utilizada en Europa como inductora de sueño. Existen además reportes de que la valeriana officinalis administrada intraperitonealmente, así como en extracto acuoso disminuye la actividad motora en ratones y en humanos se han utilizado extractos acuosos de valeriana para inducir sueño, reportándose una mejoría subjetiva en los sujetos con la aplicación de cuestionarios.

La posología empleada en el estudio fue de 2 grageas que es equivalente a 500 mg. de extracto de valeriana y 120 mg. de extracto

de lúpulo estandarizado. La razón de utilizar esta dosis se debe a que en la literatura existen reportes subjetivos de mejoría en el patrón de sueño en donde el extracto de valeriana empleado fue de 450 y 900 mg. (67).

## **HIPÓTESIS**

Existen evidencias de las propiedades sedantes de la valeriana en ratones (9,54) y en humanos (67,68).

Si extractos acuosos de valeriana inducen sueño en sujetos adultos con insomnio, entonces la administración del compuesto hecho a base de valeriana y lúpulo antes de acostarse producirá sueño, así como una mejoría subjetiva en estos pacientes.

Hipótesis de trabajo.

La administración del fármaco antes de dormir produce efectos relajantes, mejoría subjetiva en la eficiencia de sueño y en la organización de éste en pacientes con insomnio psicofisiológico y en sujetos sanos.

Hipótesis estadísticas:

Ho: No hay diferencias significativas sobre la arquitectura del sueño cuando se administre el compuesto antes de acostarse en sujetos con insomnio psicofisiológico y sujetos sanos.

Hi: Existen diferencias significativas sobre la arquitectura del sueño cuando se administre el compuesto antes de acostarse en sujetos con insomnio psicofisiológico y sujetos sanos.

## VARIABLES

Definición operacional de las variables.

**Variable dependiente:** Efectos producidos sobre los parámetros del sueño. Los patrones de sueño estuvieron constituidos por:

Electromiograma.

Electroencefalograma

Electrocardiograma.

Electrooculograma.

Respiración constituida por: flujo de aire, movimientos respiratorios, oximetría y ronquido.

**Variable independiente:** Administración del compuesto (500 mg. de valeriana y 120 mg. de lúpulo).

Definición conceptual de las variables.

**Variable dependiente:** Arquitectura del sueño. El sueño es un estado fisiológico y su duración normal es de 7.5 horas en promedio con rangos de 4 a 10 horas. Durante el sueño deben ocurrir en promedio 5 despertares nocturnos y debe presentarse la función de alerta en el día sin somnolencia. De igual manera deben observarse las diferentes fases del sueño sin alteración evidente.

**Variable independiente:** El compuesto es la combinación de los extractos estandarizados de valeriana y lúpulo, su nombre comercial es Ivel, ha sido autorizado por la Secretaria de Salud y se puede adquirir en farmacias, está indicado para tratar la dificultad para iniciar el sueño, el sueño agitado y los despertares nocturnos.

## **OBJETIVOS**

Analizar los cambios en el patrón del sueño y estado de vigilia después de la ingesta del fármaco.

## **SUJETOS**

Se estudiaron 10 pacientes con insomnio psicofisiológico persistente, es decir, que el insomnio no fuera secundario a algún trastorno orgánico (50) y 10 sujetos adultos normales menores de 40 años pareados por edad y género a los pacientes.

Grupo experimental: Conformado por 10 pacientes con insomnio psicofisiológico persistente con un tiempo de evolución de más de tres meses, el cual fue diagnosticado mediante historia clínica y estudio polisomnográfico. Los pacientes que llegaron a tener un tratamiento previo con benzodiazepinas se le fueron retirando paulatinamente, para evitar así el insomnio de rebote y dejaron de administrarse completamente dos semanas antes de iniciar en estudio. La edad promedio de los pacientes fue de 32.8 que dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Grupo control: Integrados por adultos con un promedio de edad de 30.6 años y que no presentaron trastornos de sueño o cualquier otra patología. No ingirieron ningún medicamento al momento del estudio. Los sujetos dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

## **MUESTREO**

El muestreo utilizado fue de tipo intencional ya que los pacientes con insomnio psicofisiológico, se reclutaron en la Clínica de Sueño del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS de la ciudad de México.

El muestreo del grupo control fue de tipo intencional debido a que se parearon por edad y género al grupo experimental contemplando los siguientes criterios:

- a) Sin trastornos de sueño.
- b) Ausencia de enfermedad.
- c) Sin tomar fármacos distintos al estudiado 15 días antes, y en el momento del estudio.
- d) Habitantes de la ciudad de México.

## **DISEÑO**

La distribución de la población fue la siguiente:

- 1) Grupo control: Estuvo conformado por 10 sujetos sanos.
- 2) Grupo experimental: Estuvo conformado por 10 sujetos con insomnio psicofisiológico.

## **INSTRUMENTOS Y MATERIAL**

Se aplicó a cada sujeto un cuestionario de hábitos de sueño, así como un cuestionario nocturno antes de cada estudio de sueño y uno diurno después de éste.

Se utilizó el siguiente equipo y materiales:

Un polígrafo Nicolet de 18 canales modelo EEG 1A97.

Un polígrafo Grass de 14 canales modelo 78B.

Un oxímetro ohmeda.

Un equipo de video de circuito cerrado.

Papel para polígrafo.

Tinta.

Electrodos.

Termistores.

Bandas de tensión.

Micrófono.

Pasta conductora para EEG.

Colodión.

Acetona.

Alcohol.

Gasas.

Algodón.

Cinta adhesiva.

## **PROCEDIMIENTO**

A todos los sujetos se les realizó una historia clínica para verificar que el insomnio no se derivara de algún trastorno orgánico. Los grupos se parearon por edad y género. En un diseño doble ciego cruzado, se realizaron 8 noches de registro polisomnográfico para cada sujeto, cuatro de éstos se hicieron durante la administración del fármaco y otros cuatro de placebo o viceversa bajo procedimientos estándares. La primera noche fue de habituación y la segunda de registro basal. Ambas noches sirvieron para excluir a sujetos cuyo insomnio se debía a MPE y SAS. A partir de la tercera noche de administraron 500 mg. de valeriana y 120 mg. de lúpulo o placebo

por vía oral durante cinco noches. En la cuarta y quinta noches se realizaron nuevamente estudios de sueño con el fin de valorar los efectos del fármaco. Después de la segunda noche sin el compuesto y la última con éste, se realizó la Prueba de Latencias Múltiples de Sueño (PLMS) con el objetivo de conocer sus efectos sobre el estado de alerta diurna (19). Este procedimiento se repitió después de dos semanas en forma contrabalanceada con todos los sujetos.

## **POLISOMNOGRAFÍA**

Los registros de sueño se llevaron a cabo en el Laboratorio de Sueño del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS; se les pidió a los participantes que no tomaran durante la tarde refresco de cola, café, alcohol, chocolate y no fumaran. Que no utilizaran fijador de cabello, que llegaran aseados y con la ropa que acostumbran dormir; se les explicó a cada sujeto el procedimiento del estudio. Una vez cambiados se les colocaron los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 para la valoración del electroencefalograma en sus derivaciones bilaterales frontopolares, frontales, centrales y occipitales; inmediatamente después se colocaron los electrodos del electrooculograma izquierdo y derecho, electromiograma de mentón y tibiales anteriores, electrocardiograma, registro de respiración mediante la colocación del termistor nasobucal, banda de tensión, oximetría y micrófono para descartar la presencia de ronquido. Al concluir con la colocación se le pidió al sujeto que pasara al baño con el fin de evitar interrupciones durante el estudio. Posteriormente se condujo al sujeto a la cámara de sueño, en donde previamente acostado se conectaron los electrodos al preamplificador. Después se procedió a comprobar la calidad de las señales registradas por el polígrafo y una vez corroborado el buen funcionamiento y la calidad de éstas, se aplicó un cuestionario nocturno con el objetivo de conocer las

condiciones generales previas al estudio; al terminar lo anterior se inició el registro.

Los registros de sueño se iniciaron a las 23 hrs. y concluyeron a las 7 hrs. del día siguiente, aplicando nuevamente otro cuestionario tendiente a valorar el reporte subjetivo de sueño. En la segunda noche sin el compuesto y la última con éste se realizaron las PLMS para determinar el grado de somnolencia o de alerta diurna. Esta prueba consistió en colocar a los sujetos en la cámara de sueño a las 10, 12, 14, y 16 hrs., se les pidió que cerraran los ojos y que trataran de dormir. Se midió la latencia de sueño cuando éste se presentó y se suspendió la prueba después de que el sujeto permaneció durante 10 minutos en cualquier fase de sueño; en caso de que transcurrieran 20 minutos sin que el sujeto lograra dormir, la prueba se dio por terminada.

## **EVALUACIÓN DE RESULTADOS**

Los registros se analizaron visualmente y se identificaron los estados de vigilia, fases I, II, III, IV y MOR de acuerdo a los criterios ya establecidos (83,85).

1.- Arquitectura del Sueño. Se cuantificaron los estados de vigilia y de las diferentes fases de sueño en tiempo y porcentaje de acuerdo a la duración de cada una de éstas a lo largo de la noche. El índice de la eficiencia de sueño fue definido como el tiempo total de sueño multiplicado por 100 y dividido por el tiempo total de registro. La latencia de sueño es el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y el momento en que se inicia el sueño.

2.- Apnea Obstructiva. Fue definida como el cese de flujo de aire detectado por el termistor nasobucal, siendo éste mayor a 10

segundos de duración y la presencia de movimiento de las paredes del tórax, abdomen o ambos, que se registraron a través de la banda de tensión.

3.- Apnea Central. Fue definida como ausencia de movimientos de la pared abdominal y torácica y de flujo de aire, determinados ambos por el termistor nasobucal y por la banda de tensión detectora de movimientos respiratorios con duración mayor a 10 segundos.

4.- Periodos de Inspiración y Expiración Alternados. Fueron definidos como dos a tres pausas respiratorias de más de tres segundos de duración, con menos de 20 segundos de respiración entre pausas.

5.- Apnea Mixta. Definida como aquella con componente obstructivo y central con duración mayor a los 10 segundos.

6.- Movimientos Periódicos de las Extremidades. Se cuantificaron los brotes musculares registrados en tibiales anteriores. El criterio para considerarlos fue presencia de trenes de cuatro movimientos como mínimo con un intervalo de 20 y 90 segundos entre cada movimiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE DATOS**

De la interpretación de los registros polisomnográficos se obtuvieron los siguientes índices y porcentajes:

1) El porcentaje del tiempo total de vigilia, desde que el sujeto se encontraba en la cama listo para dormir, incluidos los despertares entre el sueño.

- 2) La latencia de distintas fases de sueño.
- 3) Índice de eficiencia de sueño (IES).
- 4) El tiempo total de sueño (TTS).
- 5) El porcentaje del tiempo de duración de las fases I, II, III, IV y MOR del sueño.
- 6) Índice de apnea del sueño (IAS).
- 7) Índice de movimientos periódicos de las extremidades (IMPE).
- 8) Número de despertares.
- 9) Número de periodos MOR.

Con los datos obtenidos se realizó el análisis estadístico mediante la prueba de ANOVA de una vía para conocer la posible significancia de las diferentes variables que conforman la arquitectura del sueño de los grupos estudiados; cuando se encontraron diferencias significativas con esta prueba, se aplicaron las pruebas no paramétricas de Mann Whitney y Wilcoxon con el fin de identificar en donde se dieron estas diferencias. Con el objetivo de controlar los efectos de comparaciones múltiples se estableció un criterio de  $p < 0.05$  como nivel mínimo de significancia estadística.

## RESULTADOS

Se compararon los valores de los parámetros de sueño en pacientes con insomnio psicofisiológico con un grupo de sujetos sanos pareados por edad y género. Para fines estadísticos se utilizaron el análisis de varianza de una vía, las pruebas no paramétricas de Mann Whitney y Wilcoxon, y se establecieron niveles de significancia de  $p < 0.05$ . En el análisis de datos con la interpretación de los registros polisomnográficos de 8 horas se obtuvieron los siguientes resultados.

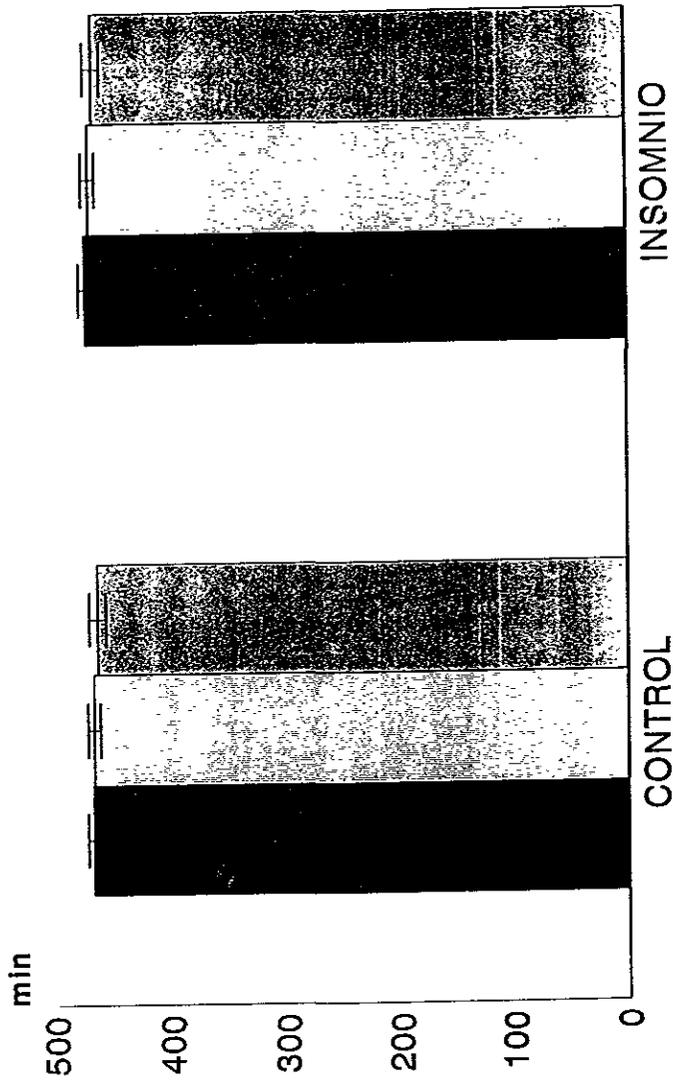
En el inicio del sueño se hizo presente el primer cambio producido por el compuesto, ya que éste disminuyó significativamente la latencia en los pacientes con insomnio psicofisiológico en comparación con su basal y el placebo; en el grupo control no se presentó ningún cambio en las latencias a sueño. Por otro lado, las latencias a la fase MOR en ambos grupos tampoco se modificaron.

El siguiente parámetro analizado fué el tiempo total de sueño, el cual aumentó significativamente con la administración del compuesto en el grupo experimental, comparado con su basal y el placebo, mientras que en el grupo control no se presentaron cambios (fig. 2).

El índice de eficiencia del sueño se incrementó en forma significativa en el grupo de pacientes insomnes con la administración del fármaco en comparación con la basal y placebo, en contraste con el grupo de sujetos sanos en donde no se presentaron cambios (fig. 3).

En los índices de continuidad de sueño hubo cambios con la administración del compuesto con respecto a su línea base y

# TIEMPO TOTAL DE REGISTRO



■ BASAL □ PLACEBO ▨ COMPUESTO

Figura 1. Valores promedio ( $\pm$ E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en minutos y fueron analizados con ANOVA simple. La importancia de no tener diferencia en el TTR nos indica que cualquier cambio que se presente en el patrón de sueño, es debido a la acción del compuesto y no a una diferencia de tiempo de registro.

# TIEMPO TOTAL DE SUEÑO

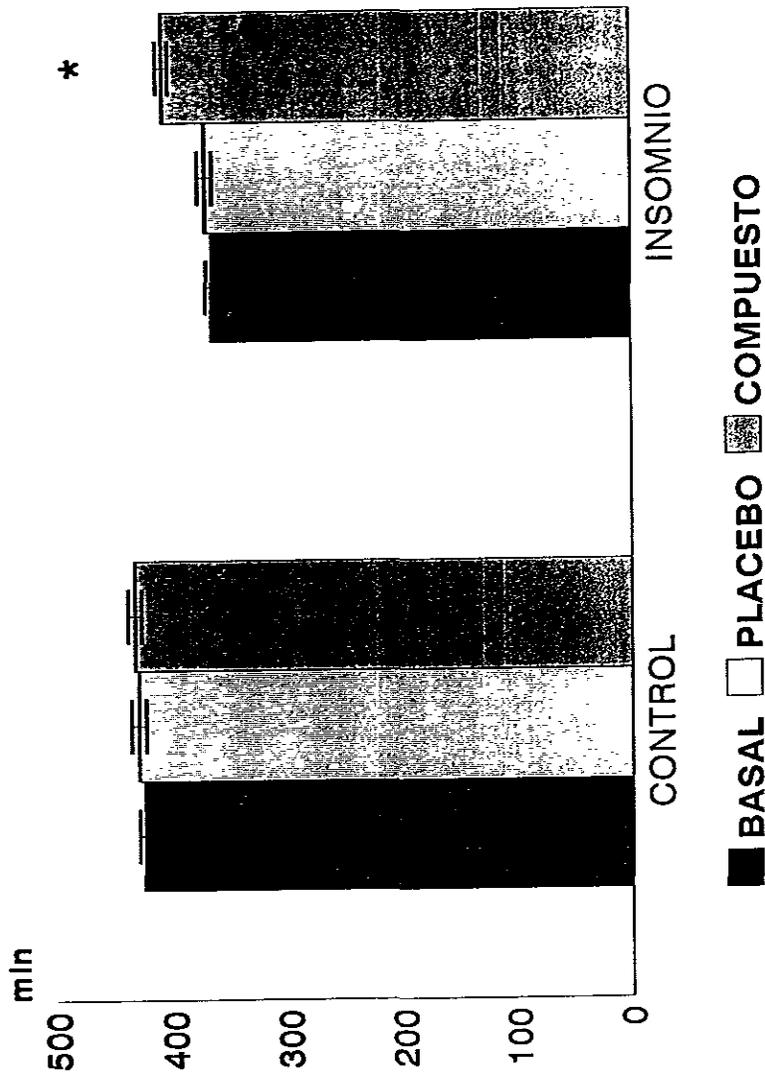


Figura 2.. Valores promedio (+E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en minutos y fueron analizados con ANOVA simple: \*  $p < 0.01$ . El tiempo total de sueño fue significativamente mayor en el grupo experimental con la administración del compuesto.

# ÍNDICES DE EFICIENCIA DE SUEÑO

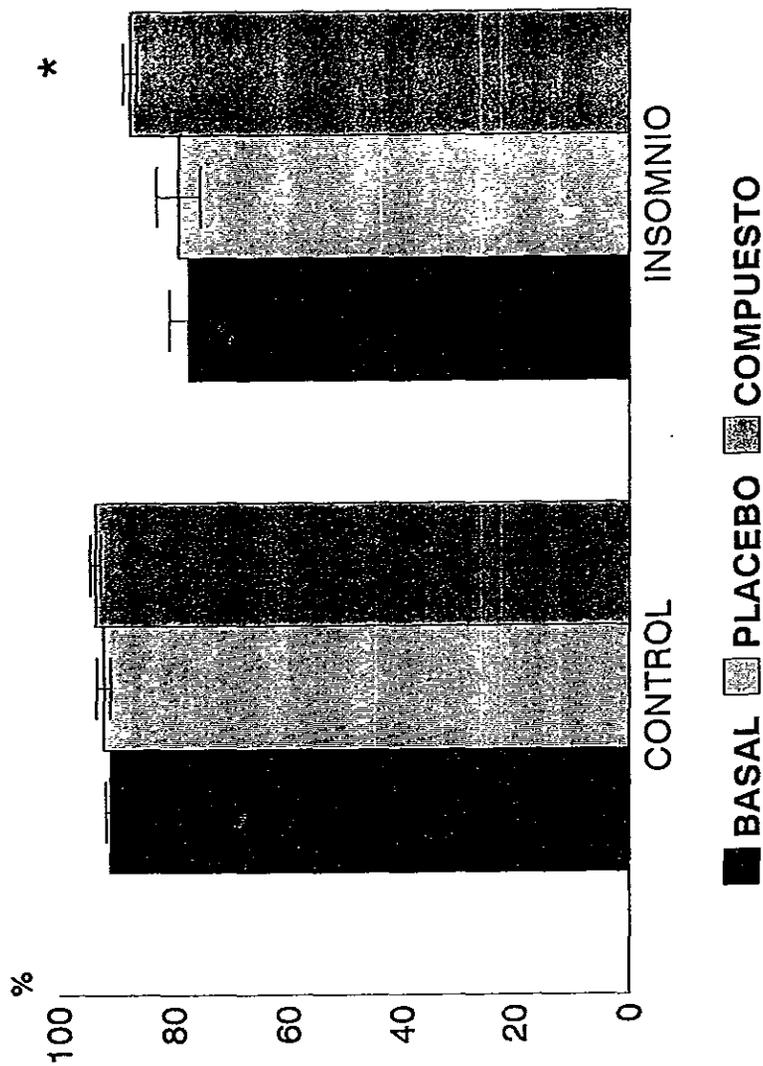


Figura 3. Valores promedio ( $\pm$ E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en porcentaje y fueron analizados con ANOVA simple: \*  $p < 0.05$ . El índice de eficiencia de sueño se incrementó en forma significativa en el grupo de insomnes en comparación con su basal y placebo.

# ÍNDICES DE CONTINUIDAD DEL SUEÑO VIGILIA TOTAL

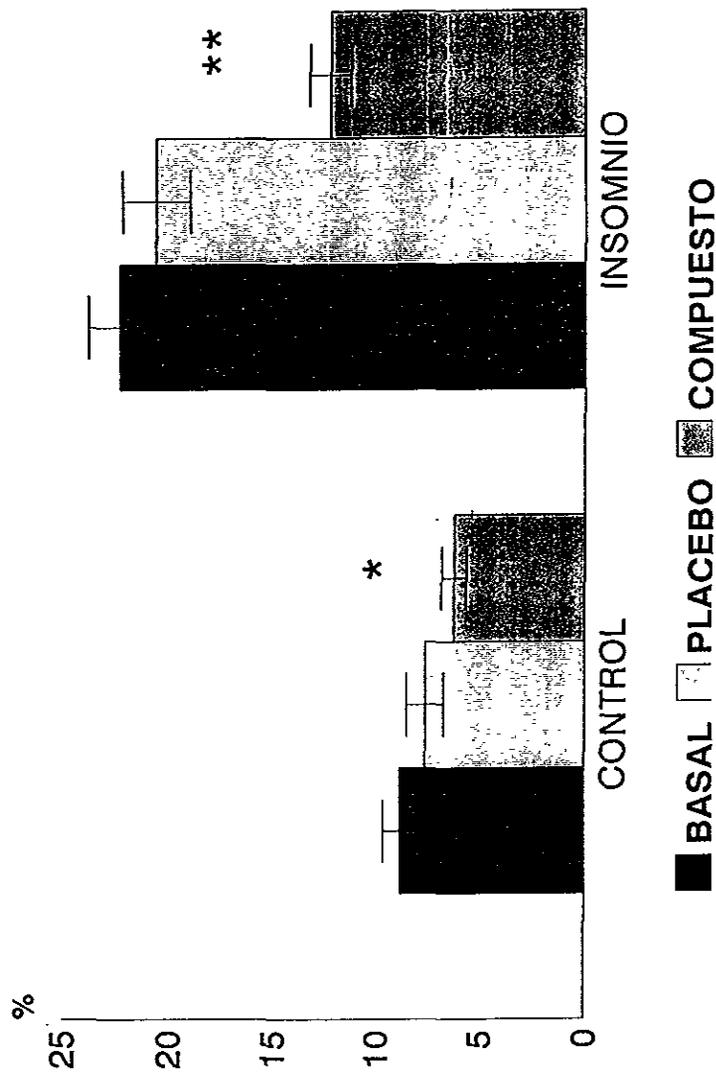


Figura 4. Valores promedio ( $\pm$ E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en porcentaje y fueron analizados con ANOVA simple: \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$ . El índice de continuidad de sueño aumentó significativamente, por lo cual, la vigilia total decreció en ambos grupos.

# ÍNDICES DE INICIO Y CONTINUIDAD DEL SUEÑO EFICIENCIA DE SUEÑO Y VIGILIA

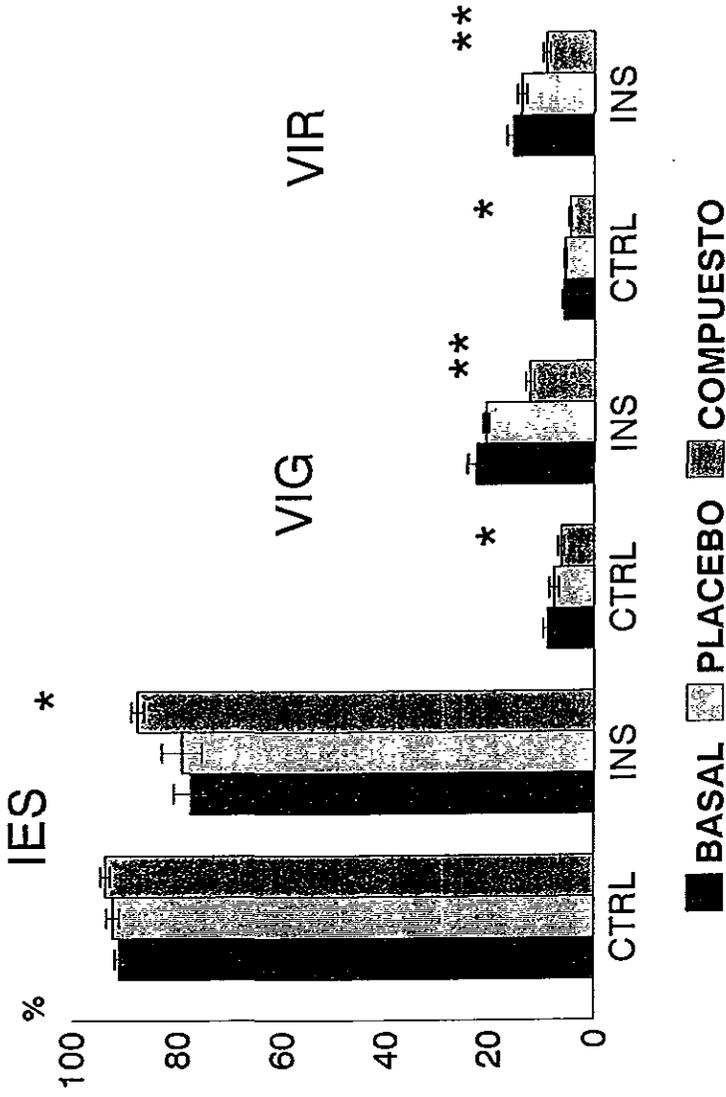


Figura 5. Valores promedio (+E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en porcentaje y fueron analizadas con ANOVA simple: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . Se presentó una disminución significativa de la vigilia total e intraregistro con la administración del compuesto en ambos grupos.

# ARQUITECTURA DE SUEÑO

## FASES DE SUEÑO

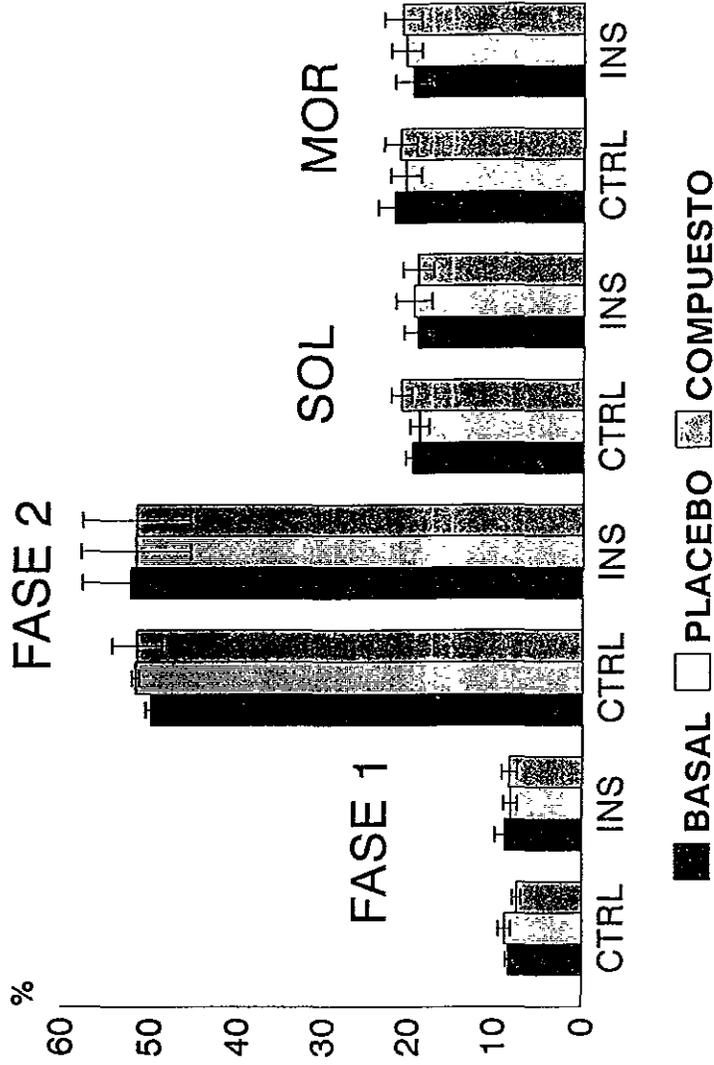


Figura 6. Valores promedio ( $\pm$ E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en porcentaje y fueron analizados con ANOVA simple: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . La arquitectura de sueño se muestra sin cambios significativos en sus distintas fases en ambos grupos.

# ÍNDICES DE CONTINUIDAD DEL SUEÑO, DESPERTARES, APNEAS, MOVIMIENTOS.

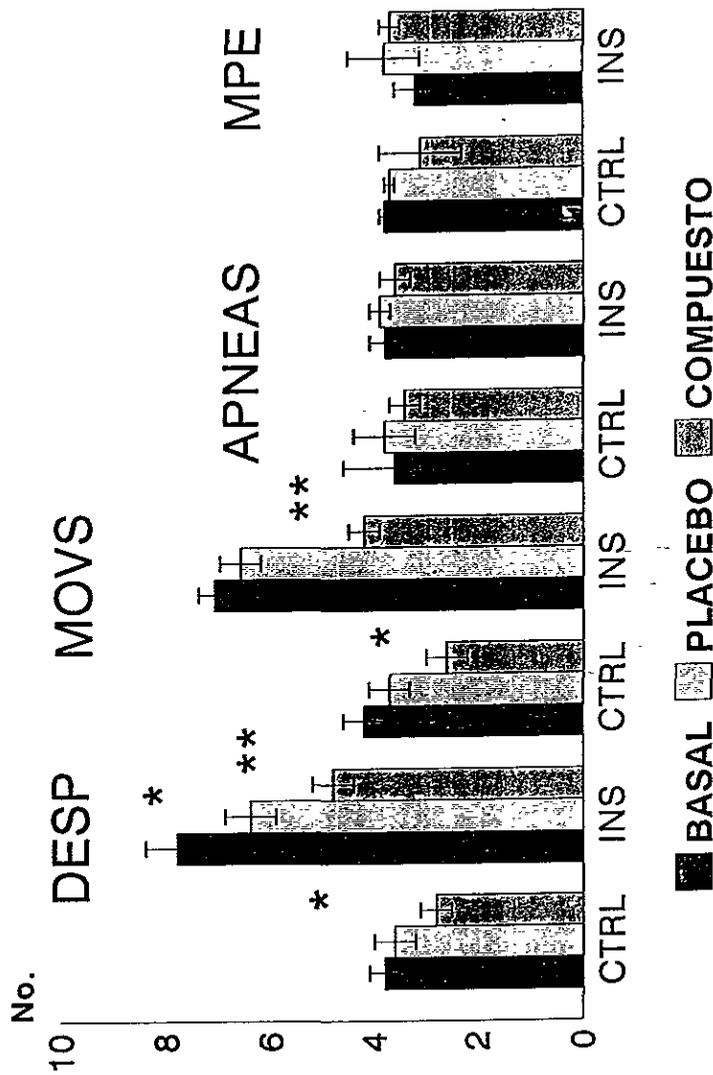


Figura 7. Valores promedio (+E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en número de eventos y fueron analizados con ANOVA simple. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ . El número de despertares y movimientos durante el sueño disminuyeron significativamente con la administración del compuesto en ambos grupos. En la actividad respiratoria y los movimientos periódicos de las extremidades no se presentan cambios.

# LATENCIAS MÚLTIPLES DE SUEÑO

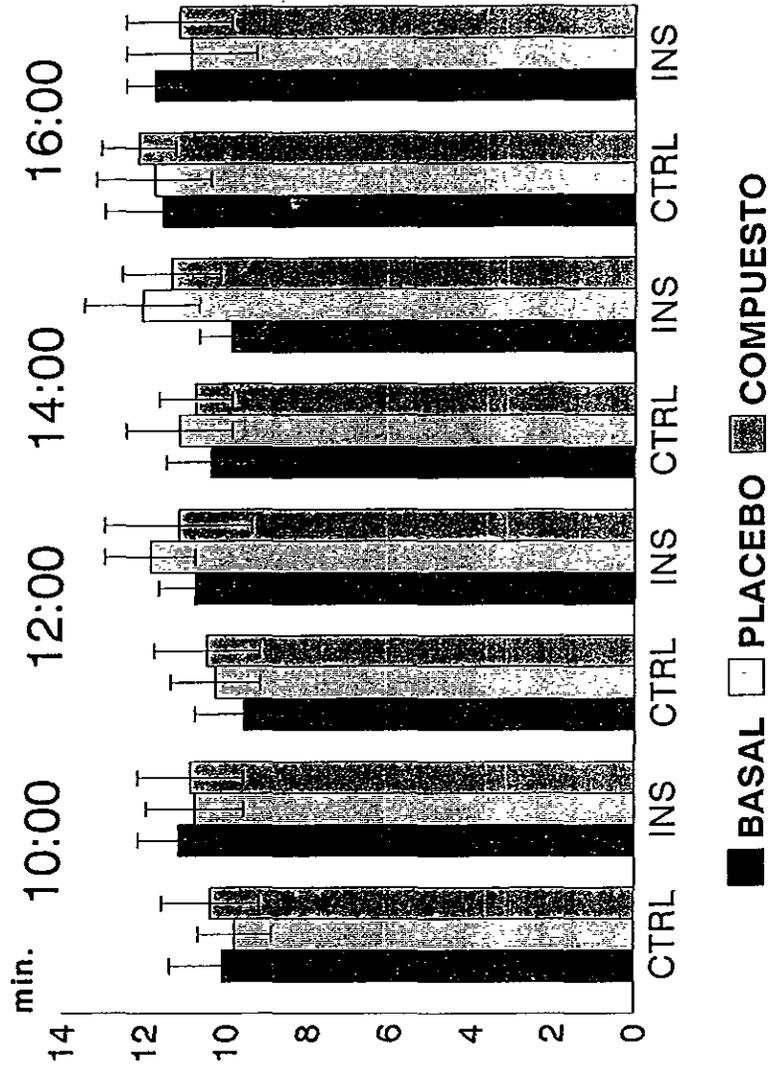


Figura 8. Valores promedio ( $\pm$ E.E.) en sujetos control y pacientes insomnes bajo la administración de placebo y compuesto. Se expresan en minutos y fueron analizados con ANOVA simple: \*  $p < 0.05$  \*\*  $0.01$ . La prueba de latencias múltiples de sueño no presentó cambios a ninguna hora en ambos grupos.

## DISCUSIÓN

El insomnio es el trastorno de sueño más común en la población general. Los reportes acerca de la prevalencia de los trastornos de sueño en la población abierta indican que representa el primer lugar en frecuencia en las clínicas de trastornos del sueño (4), sin embargo, a pesar de los avances médicos no existe en la actualidad un tratamiento eficaz para las diferentes formas de este padecimiento. Las benzodiacepinas son los fármacos que se utilizan comúnmente, sin importar la causa subyacente al insomnio. Se sabe que estos compuestos presentan efectos adversos como fragmentación de sueño, aumento de sueño ligero y disminución del sueño de ondas lentas, además de crear dependencia psíquica y tolerancia a las pocas semanas de su uso. Por esto los pacientes insomnes se quejan de que aún con el tratamiento, su sueño no mejora (50,76).

Con el desarrollo de las técnicas de registros polisomnográficos en la actualidad es posible detectar con verdadera precisión en la mayoría de los casos, las causas subyacentes al insomnio, considerando que éste no presenta por si mismo una enfermedad, sino un síntoma o bien una queja subjetiva que refleja la existencia de un trastorno orgánico o emocional (46,48). Con esta herramienta es posible obtener información objetiva que permita ayudar a establecer un tratamiento adecuado. Uno de los principales síntomas del paciente insomne es la dificultad para desenvolverse adecuadamente durante el día y los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento del insomnio, además de los efectos adversos mencionados disminuyen el rendimiento en tareas de ejecución diurna (76). La técnica más aceptada en la actualidad para determinar el grado de somnolencia y alerta diurna es la PLMS, la cual ha sido poco utilizada con pacientes insomnes (19,99,100). Lo anterior ha sido considerado en nuestro estudio y se han incluido las

técnicas convencionales de registro más la PLMS para valorar con mayor objetividad los efectos diurnos del compuesto estudiado.

La fitoterapia representa una posibilidad que en la actualidad toma importancia. En el caso del insomnio, las preparaciones de valeriana se han utilizado popularmente durante mucho tiempo como un sedante suave e inductor de sueño, siendo la valeriana officinalis la que más se utiliza para fines terapéuticos en muchos países europeos (54). Las investigaciones que se han realizado con extractos acuosos de raíz de valeriana officinalis reportan efectos sedantes y aumento en el tiempo total de sueño inducido por benzodiazepinas o barbitúricos en animales (9,53,78).

Varios estudios han reportado un decremento tanto en el número de despertares como de movimientos una vez que se ha consolidado el sueño (12). Esto se puede deber a que el fármaco posee componentes que provocan sedación o relajación muscular, la cual probablemente sea mediada por el GABA según reportes previos (9,92).

Se necesitan realizar más estudios farmacológicos para saber cual es el mecanismo activo del extracto de la valeriana officinalis, debido a que en la literatura hay reportes contradictorios. Sin embargo, en estudios farmacológicos que se han realizado con animales de laboratorio, se ha reportado que los mecanismos de acción de la valeriana tienden a afectar las neuronas gabaérgicas, las cuales se encuentran distribuidas en gran parte del SNC, y en donde forman circuitos locales neurales que se encargan de modular la actividad por medio de inhibiciones pre y postsinápticas y actuando sobre las monoaminas y la acetilcolina. Sin embargo, no ha sido posible identificar los sitios de acción de los valepotriatos y aceites valerénicos que son los candidatos más fuertes, ya que éstos, han

sido reportados en varios estudios como posibles causantes de los efectos sedantes de la valeriana (78,91,93).

En investigaciones que se han realizado con humanos se ha reportado mejoría subjetiva en sujetos voluntarios, con un extracto acuoso de la raíz de valeriana officinalis, sin embargo, en este estudio solamente se aplicaron cuestionarios (67,68), sin llevar a cabo una medición objetiva. En otro estudio se reportó una disminución en la latencia de sueño y en el número de movimientos en las primeras horas de sueño en pacientes con insomnio leve con la administración de 450 y 900 mg. de extracto acuoso de valeriana, sin embargo, al igual que en el trabajo anterior no se utilizó la polisomnografía, sólo el uso de la telemetría y no se encontraron efectos secundarios al día siguiente (12).

En la mayoría de los estudios que se han realizado en torno a los efectos sedantes de la valeriana se carece de mediciones objetivas. Por otro lado, en pocos trabajos realizados con polisomnografía, se han estudiado adultos mayores sanos. En ningún estudio se ha valorado la eficacia del compuesto en pacientes insomnes ni se ha realizado la PLMS para determinar en forma objetiva el grado de hipersomnia que pudiera producir la valeriana. Así los resultados existentes de investigaciones anteriores sólo se basan en reportes subjetivos de los participantes en el estudio en que la valeriana no causa resaca al día siguiente o bien en estudios de sueño con sujetos sanos (12,67,73).

En nuestro estudio se analizaron los efectos provocados por un compuesto hecho a base de valeriana y lúpulo. Los resultados muestran que el fármaco tuvo un incremento significativo en el tiempo total de sueño e índice de eficiencia de sueño en el grupo experimental, esto quiere decir que los efectos del fármaco no sólo se limitan a una reducción en el tiempo de latencia como se ha

reportado (12,63,73), sino que sus efectos hipnóticos persisten durante la noche, lo cual explicaría la mejoría subjetiva reportada por los sujetos participantes en estudios previos realizados con cuestionarios (67). El poco tiempo de inicio del sueño, sugiere una acción hipnógena rápida del compuesto.

En el presente trabajo la arquitectura de sueño no se afectó como en el caso de las benzodiazepinas, las cuales, presentan diversos efectos residuales con un uso mayor de tres semanas (88,89). En un estudio piloto con adultos mayores sanos los autores reportaron un incremento en el SOL y concluyen que la valeriana aumentó la cantidad de complejos K y ondas lentas, esto a consecuencia de que la valeriana posee un efecto tranquilizante más que sedante. Además el incremento de SOL se presentó sólo en sujetos que tenían un bajo porcentaje en estas fases de sueño, por consiguiente, hubo decremento en la fase 1, movimientos corporales y despertares. Por otro lado el sueño MOR no presentó cambios (95). Esto se puede deber a lo reportado previamente en la literatura, respecto a que ciertos grupos de gente pueden ser más susceptibles a los efectos de la valeriana o a la disminución del SOL que presentan los sujetos de edad avanzada.

En el presente estudio se muestra que el compuesto es un hipnótico leve, ya que no afecta la arquitectura de sueño ni los estados de vigilancia, es decir, no provoca somnolencia excesiva diurna de acuerdo a los resultados de la PLMS, de tal manera que los sujetos se mantienen en un nivel óptimo de alerta funcional. Además este fármaco no produce resaca al día siguiente. Esto contrasta con los estudios de hipnóticos de origen benzodiazepínico. Se ha reportado bajo estas condiciones un decremento en la latencia de sueño y en el número de despertares, e incremento en el tiempo total de sueño y en el índice de eficiencia de sueño (80). Sin embargo, con el uso prolongado a más de tres semanas se producen

alteraciones de las fases de sueño, efectos residuales durante el día, insomnio de rebote, así como tolerancia y dependencia. De tal manera que aunque haya una mayor eficacia, continuidad y duración del sueño, la calidad de éste se ve disminuida, razones que explican la escasa mejoría bajo el tratamiento con benzodicepinas (1,22,25). Esto no sucede con el compuesto estudiado, ya que éste también disminuye significativamente la vigilia total, así como la vigilia intra registro en ambos grupos sin provocar efectos secundarios en los sujetos.

En el presente estudio se muestra de una manera objetiva como la acción del compuesto tiene una acción hipnótica que no sólo disminuye la latencia a sueño, sino que sus efectos se mantienen durante la mayor parte de la noche de tal manera que se produce una mejoría subjetiva que es reportada por los sujetos, su acción es segura ya que no produce somnolencia excesiva diurna y hasta el momento es útil sólo en pacientes que presentan insomnio psicofisiológico.

Todo tratamiento de cualquier forma de insomnio debe apoyarse con una terapia basada en la higiene de sueño. El tratamiento fitoterapéutico debe de ser considerado antes que las benzodicepinas y cuando su empleo esté indicado, se deben de dosificar por poco tiempo y cantidades bajas.

Se deben de realizar más estudios polisomnográficos con el fin de determinar la acción del compuesto en otros tipos de insomnio como el secundario a los síndromes de PI y de MPE, a una falsa percepción del sueño y sobre todo a los pacientes con insomnio secundario al abuso de hipnóticos y en algunas parasomnias sobre todo en aquellas que se caracterizan por una activación del SNC.

Aquellos pacientes con datos sugestivos de trastornos respiratorios inducidos por el sueño no deben utilizar el compuesto estudiado ni ningún otro depresor del SNC, puesto que es bien conocido el hecho que cualquier sustancia depresora exacerba los trastornos respiratorios inducidos por el sueño.

Nuestros resultados apoyan una nueva posibilidad de tratamiento para el trastorno de sueño más frecuente. Es importante considerar un programa de higiene de sueño tendiendo a reforzar la eficacia terapéutica en los pacientes tratados con este fármaco. El programa de higiene de sueño debe dirigirse al control y modificación de los hábitos inadecuados de sueño que siempre están presentes en los pacientes insomnes.

El compuesto hasta el momento no ha presentado efectos crónicos a más de tres semanas y como máximo a seis meses de su utilización diaria. Sin embargo, se desconoce si hay alguna alteración después de este período de tiempo.

Por último, cabe mencionar que hay varios estudios en la literatura internacional acerca de los efectos hipnóticos de la valeriana officinalis tanto en animales como en humanos. Sin embargo, existen pocos acerca al lúpulo, el cual ha sido poco estudiado, de tal manera que sería conveniente hacer un estudio comparativo entre la valeriana officinalis y el lúpulo por separado para investigar si hay diferencias entre ambos compuestos.

## CONCLUSIONES

El compuesto debe estimarse como un sedante hipnótico-leve y debe tener aplicación como somnífero para pacientes con insomnio psicofisiológico, es decir, cuando existen condiciones de ansiedad y se ha descartado cualquier causa orgánica como determinante del padecimiento, así como ser considerado como primer medicamento.

La fórmula del compuesto está libre de efectos secundarios, esto es, no producen alteraciones en la arquitectura de sueño, insomnio de rebote, fenómenos de tolerancia, ni dependencia como es el caso de los hinóticos comúnmente utilizados para el tratamiento del insomnio.

De acuerdo a los resultados de la PLMS no se presentaron fenómenos de resaca ni sedación diurna del compuesto, los pacientes reportaron una buena condición subjetiva después de despertar por la mañana, siendo esto de vital importancia para un estado de ánimo óptimo y funcionamiento adecuado del sujeto durante sus actividades diurnas.

El fármaco hecho a base de valeriana y lúpulo tiene mayor efecto hipnótico que los extractos acuosos de la valeriana, ya que en estudios previos se han utilizado grandes dosis de valeriana para obtener resultados parecidos a los de este estudio; por tal motivo, este compuesto representa una nueva alternativa de tratamiento tanto para las formas leves como severas del padecimiento.

Es importante apoyar cualquier tratamiento para el insomnio con un programa de higiene de sueño; el cual, debe estar basado en una terapia cognitivo-conductual.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Acherman P., y Borbely A. A. (1987). Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. Hum. Neurobiol., 6, 203-210.
- 2.- Adam K., y Oswald I. (1983). Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. Clinical Science, 65, 561-567.
- 3.- Adam K., Tomeny M., y Oswald I. (1986). Physiological and psycholocial differences between good and poor sleepers. Journal Psychiatric Research, 20, 301-316.
- 4.- Addison R.G., Thorpy M. J., y Roth T. (1987). A survey of the United States public concerning the quality of sleep. Sleep Res., 16, 244.
- 5.- Agnew H. W., Webb W. B., y Williams R. L. (1964). The effects of stage four sleep deprivation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 17, 68-70.
- 6.- Aldrich M. (1989). Automobile accidents in patients with sleep disorders. Sleep, 12, 487-494.
- 7.- American Sleep Disorders Association (ASDA). (1995). Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Sleep, 18, 1, 55-57.
- 8.- American Sleep Disorders Association (ASDA) and Research Society. An American Sleep Disorders Association report. (1995). The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Sleep, 18, 1, 58-70.

- 9.- Andreatini R., y Leite J. R. (1994). Effect of valepotriates on behavior of rats in the elevated plus-maze during diazepam withdrawal. European Journal of Pharmacology, 260, 233-235.
- 10.- Aserinsky E., y Kleitman N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science, 118, 273-274.
- 11.- Azumi K., Shirakawa S., y Ishizuka Y. (1989). Comparison between hypnotics and psychotropic drugs by using a spindle-delta wave sleep diagram. Sleep Research, 18, 42.
- 12.- Balderer G., y Borbely A. A. (1985). Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacology, 87, 406-409.
- 13.- Battini C., Moruzzi G., Palestini M., Rossi G. F., y Zanchetti A. (1958). Persistent patters of anatomical of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science, 128, 30-32.
- 14.-Benson K. L., y Zarcone V. P. (1989). Slow wave sleep deficits: their magnitude, distribution and reliability. Sleep Research, 18, 165-167..
- 15.- Berger H. (1929). Uber das elektroencepalogramm des menschen. Arch Psychiatric Nervenkr., 87, 527-570.
- 16.- Berger R. J., y Phillips N. H. (1995). Energy conservation and sleep. Behavioural Brain Research, 69, 65-73.
- 17.- Buysse D. J., Reynolds C. F., Kupfer D. J., Thorpy M. J., Bixler E., Manfredy R., Kales A., Vgotnzas A., Stepansky E., Roth T., Hauri P., y Mesiano D. (1994). Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-

IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. Sleep, 17, 7, 630-637.

18.- Campbell S. S., y Zulley J. (1989). Circadian control of slow wave sleep in spontaneous daytime naps. Sleep Research, 18, 410.

19.- Carskadon M. A., y Dement W. C. (1982). The multiple sleep latency test: what does it measure?. Sleep, 5, 67-72.

20.- Chambers M. J. (1994). Actigraphy and insomnia: A closer look part 1. Sleep, 17, 5, 405-408.

21.- Clarenbach P., Birmans B., y Jaursch-Hancke C. (1986). The effect of ritanserin on sleep and hormones in man. Abstracts, European Sleep Congress, Szeged, Hungary, p 63.

22.- Coleman R. M. (1983). Diagnosis, treatment and follow-up of about 8000 sleep-wake disorder patients. En: Guilleminault C., Lugaresi E., eds. Sleep-wake disorders: Natural history, epidemiology, and long term evolution. pp. 87- 97.

23.-Coleman R. (1982). Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. En: Guilleminault C, ed. Sleeping and waking disorders: indications and techniques. Menlo Park, California: Addison-Wesley, ; 265-295.

24.- Devanne D., Dugovic C., Franc B., y Adrien J. (1988). Ontogeny of slow wave sleep. En: Slow wave sleep: physiological, phathological and functional aspects. Raven Press, New York.

25.- Dement W., y Greenberg S. (1966). Changes in amount of stage four sleep as a function of partial sleep deprivation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 20, 523-526.

- 26.- Dement W., y Kleitman N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 9, 673-690.
- 27.- Dinges D. F. (1989). The influence of the human circadian time keeping system on sleep. En Kryeger M. H., Roth T., Dement (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Saunders WB. USA pp. 153-162.
- 28.- Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy M. J, Chairman. (1990). The International Classification of Sleep Disorders; diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association
- 29.- Dijk D. J., Beersma D. G., Daan S., Bloem G. M., y Van Den Hoofdakker R. H. (1987). Quantitative analysis of the effects of slow wave sleep deprivation during the first 3 h of the sleep on subsequent EEG power density. Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci., 236, 323-328.
- 30.- Downey R., Bonnet M. H, Dimatteo M. R, Tochtrop M., y Dexter J. R. (1989). Sleep-wake discrimination in subjective insomnia improves as a function of sleep onset feedback. Sleep Research, 18, 225.
- 31.- Downey R., Bonnet M. H., Von Pohle W. R., y Wilms D. J. (1989). Comparison of sleep stage and arousal indices in normal young adult sleepers, normal elderly adult sleepers and elderly adult insomniacs. Sleep Research, 18, 137-139.
- 32.- Druker-Colín R. (1995). The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements impose by waking. Behavioural Brain Research, 69, 117-134.

- 33.- Dunn J. (1987). Effectiveness of benzodiazepines (letter). Br. J. Hosp. Med., 38, 385.
- 34.- Edinger J. D., Fins A I. (1995). The distribution and clinical significance of sleep time missperceptions among insomniacs. Sleep, 18, 4, 232-239.
- 35.- Epstein D. R. (1989). Measurement of subjective sleep characteristics of adult insomniacs. Sleep Research, 18, 389.
- 36.- Espie C. A, Lindsay W. R, y Brooks D. N. (1988). Substituting behavioural treatment for drugs in the treatment of insomnia: an exploratory study. J. Behav. Ter. Exp. Phyquiatory, 19, 51-56.
- 37.- Erwin C. W., Coffey C. E., y Marsh G. R. (1988). Cluster analysis of insomniac MMPI profiles: relation of subtypes to sleep history and treatment outcome. Phychosom. Med., 50, 77-87.
- 38.- Feinberg I., y Hiatt J. F. (1978). Sleep patterns in schizophrenia: a selective review. En: Williams R. L., Karakhan I. eds. 'Sleep disorders: diagnostic and treatment'. New York: John Wiley. pp. 205-231.
- 39.- Fratta W., Collu M., Martellotta M. C., Pichiri M., Muntoni F., y Gessa G. L. (1987). Stress-induced insomnia: opioid-dopamine interactions. Eur. J. Pharmacol., 142, 437-440. -
- 40.- Glenn L., y Steriade M. (1985). Discharge rate excitability of cortically projecting intralaminar neurons during waking and sleep states. J. Neurosci., 2, 1387-1404.
- 41.- Goldenberg F. (1988). "Reflections on the place of polygraphic recordings in the study of hypnotic drugs" (FRE). Neurophysiol. Clin., 18, 223-233.

- 42.- Gorman C., Dyck P., y Pearson J. (1965). Symptoms of restless legs. Arch. Intern. Med., 115,155-160.
- 43.- Graeber R. C. (1989). Jet Lag and sleep disruption. En: Kryeger M.,H., Roth T., Dement A. (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Saunders WB. USA pp. 324-331.
- 44.- Guchi Y., y Yamamoto T. (1989). Effects of daytime activities on slow wave sleep. Sleep Research,18, 154.
- 45.- Guilleminault C., Eldrige F. L, y Dement W. C. (1973). Insomnia with sleep apnea: A new syndrome. Science, 181, 856-858.
- 46.- Hauri P. J. (1983). A cluster analysis of insomnia. Sleep, 6, 4, 326-338.
- 47.- Hauri P. J. (1989). Laboratory sleep and home sleep in insomniac. Sleep Research,18, 238.
- 48.- Hauri P. J. (1987). Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating chronic insomnia (editorial). Am. J. Med., 83, 925-926.
- 49.- Hauri P. J. (1989). Wrist actigraphy in insomniac. Sleep Research,18, 239.
- 50.- Hauri P. J., y Fisher J. (1986). Persistent psychophysiological (learned) insomnia. Sleep, 9, 1, 38-53.
- 51.- Hauri P. J., y Wisbey J. A. (1989). The treatment of insomnia using only one specialized interview. Sleep Research, 18, 240.

52.- Hayes H., y Czesler C. (1994). Chronobiology of human sleep and sleep disorders. En Touitou Y., Haus E. (Eds). Biological rhythms in clinical and laboratory medicine. Springer-Verlag. pp. 256-264.

53.- Hendriks H., Bos R., Allersma D. P., Malingr T. M., y Koster S. J. (1981). Pharmacological screening of valeranal and some other components of essential oil of valerian officinalis. Planta Medica, 42, 62-68.

54.- Hendriks H., Bos R., Wordenbag H. J., y Koster S. J. (1985). Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. Planta Medica, 51, 28-31.

55.- Hiatt J. F., Thomas C., Kats P. H., y Feinberg I. (1985). Further evidence of abnormal Non-Rapid-Eye-Movement sleep in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat., 42, 797-802.

56.- Hobson J. A., y McCarley R. W. (1972). Spontaneous discharge rates of cat cerebellar Purkinje cells in sleep and waking. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 33, 453-469.

57.- Hobson J. A., McCarley R. W., y Wyzinsky P. W. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. Science, 189, 55-58.

58.- Hoelscher T. J., Ware J. C., y McBrayer R. (1989). Insomnia with periodic EEG arousals occurring in absence of apnea and myoclonus. Sleep Research, 18, 245.

59.- Horne J. A., y Harley L. J. (1989). Head (brain) heating during wakefulness and human SWS (hSWS). Sleep Research, 18, 152

60.- Jouvett M. (1978). Does genetic programming of the brain occur during paradoxical sleep?. En cerebral correlates of conscious experience, 6, 245-261.

61.-Jouvett M. (1965). Paradoxical sleep-a study of its nature and mechanisms. Sleep mechanism. Pogress in Brain Res., 18, 20-62.

62.- Jouvett M. (1967). Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev., 47, 89-98.

63.- Kales J. D., Kales A., y Bixler E. O. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, V: clinical characteristics and behavioral correlates. Am. Psychiatry, 14, 11, 1371-1376.

64.- Kavanau J. L. (1994). Sleep and dynamic stabilization of neuronal circuit: A review and synthesis. Behavioural Brain Research., 63, 111-126.

65.- Koella W. P. (1984). The organization and regulation of sleep. Experientia, 40, 309-408.

66.- Kohenen R., y Oswald W. D. (1988). The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. Pharmacopychiat., 447-448.

67.- Leathwood P. D, Chauffard F., Heck E., y Munoz-Box R. (1982). Aqueous extract of valerian root (valerian officinalis L.) improves sleep quality in man. Pharmacology, biochemistry and behavior, 17, 65-71.

- 68.- Leathwood P. D., y Chauffard F. (1985). Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. Planta Medica, 51, 144-148.
- 69.- Lerma J., y García-Austt E. (1985). Hippocampal theta rhythm during paradoxical sleep. Effects of afferent stimuli and phase relationship with phasic events. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 60, 46-54.
- 70.- Leuschner J., Muller., y Rudmann M. (1993). Characterization of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. Drug research, 43, I, 638-641.
- 71.- Lichstein K. L., Wilson N. M., Noe S. L., Aguillard R. N., y Bellur S. N. (1994). Daytime sleepiness in insomnia: Behavioral, biological and subjective indices. Sleep, 17, 8, 693-702.
- 72.- Lin L. J., Cordell G.A., y Balandrin M. F. (1991). Valerian-derived sedative agents. I. On the structure and spectral assignment of the constituents of valmane using selective INEPT nuclear magnetic resonance technique. Pharmaceutical research, 8, 9, 1094-1102.
- 73.- Lindahl O., y Lindwall L. (1989). Double Blind Study of a Valerian Preparation. Pharmacol. Biochem. Behav., 32, 4, 1065-1066.
- 74.- Maquet P., Peters J. M., Aerts J., Delfiore G., Degueldre C., Luxen A., y Franck G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature, 383, 163-166.
- 75.- Meddis R. (1979). The evolution and function of sleep. Animal behaviour, 23, 676-691.
- 76.- Mendelson W. B. (1995). Effects of flurazepam and zolpidem

on the perception of sleep in insomniacs. Sleep, 18, 2, 92-96.

77.- Mendelson W. B. (1993). Pharmacologic alteration of the perception of being awake or asleep. Sleep, 16, 7, 641-646.

78.- Mennini. T., Bernasconi P., Bombardelli E., y Morazzoni P. (1993). In vitro study on the interaction of extracts and pure compounds from Valerian officinalis roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. Fitoterapia, 64, 4, 291-300.

79.- Montgomery I., Perkin G., y Wise D. (1975). A review of behavioral treatments for insomnia. J. behav. ther. exp. psychiat., 6, 93-100.

80.- Morin C. M., Colecchi C., Brink D., Astruc M., Mercer J., y Remsberg S. (1995). How "blind" are double-blind placebo-controlled trials of benzodiazepine hypnotics?. Sleep, 18, 4, 240-245.

81.- Morin C. M., Culbert J. P., Kowatch R. A., y Walton E. (1989). Efficacy of cognitive-behavioral treatments for insomnia: A meta-analytic review. Sleep Research, 18, 272.

82.- Morris M. M., Dawson D., y Lack L. (1989). Sleep onset insomnia: A biological rhythm disorder. Sleep Research, 18, 273.

83.- Pollmacher T., y Schulz H. (1993). Periodic leg movements (PLM): Their relationship to sleep stages. Sleep, 16, 6, 572-577.

84.-Prospero O., Jiménez A., y Druker-Colín R. (1990). Factores inductores de sueño. En: Buela-Casal, G. y Navarro J (comps.). Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos. Ed. siglo XXI de España, pp. 105-126.

85.- Rechtschaffen A., y Kales A., eds. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute. University of California at Los Angeles.

86.- Reite M., Buysse D., Reynolds C. H., y Mendelson W. (1995). The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Sleep, 18, 1, 58-70.

87.- Reite M., Higgs L., y Reed N. (1989). Polysomnographic findings in chronic psychophysiological insomnia. Sleep Research, 18, 293.

88.- Rodrigo E. K., King M. B., y Williams P. (1988). Health of long term benzodiazepine users. Br. Med. J., 296, 6622, 603-606.

89.- Roehrs T. A, Merlotti L., Roshental L. D, Zorick F. J, Fonteir J., y Roth T. (1989). Benzodiazepine self administration in insomnia. Sleep Research, 18, 70-72.

90.- Roehrs T., Zorick F., Sichelsteel R., Wittig R., y Roth T. (1983). Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. Sleep, 6, 319-325.

91.- Santos M., Ferreira F., Cunha A., Carvalho A., y Macedo T. (1994). An aqueous extract of valeriana influences the transport of GABA in synaptosomes. Planta Med., 60, 278-279.

92.- Santos M., Ferreira F., Cunha A., Carvalho A., Ribeiro C. F., y Macedo T. (1994). Synaptosomal GABA release as influenced by Valerian root extract-involvement of the GABA carrier. Arch. Int. Pharmacodyn., 327, 220-231.

- 93.- Scherschlicht R. (1985). Role for GABA in the control of sleep wakefulness cycle. En (Wauquier et al. Eds.) Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators. Raven Press, New York, pp. 273-249.
- 94.- Schneider-Hermert D., Ernst A., Hermann-Maurer E. K., Mendelowitsch S., y Schoenenberger G. A. (1989). The effects of long-term use of benzodiazepines on sleep. Sleep Research, 18, 74.
- 95.- Schulz H., Stolz J., y Müller J. (1994). The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: A pilot study. Pharmacopsychiat., 27, 147-151.
- 96.- Soldatos C. R., Kales A., y Kales J. D. (1979). Management of insomnia. Ann Rev. med., 30, 301-12.
- 97.- Soldatos C. R., Vela-Bueno A., y Kales A. (1986). Sleep in psychiatric disorders. Psychiatr. Med., 4, 119-132.
- 98.- Spinweber L. L., Jonhson L. C., y Chin L. A. (1985). Disqualified and qualified poor sleepers: Subjective and objective variables. Health Psychol., 4, 6, 569-578.
- 99.- Stepanski E., Lamphere J., Badia P., Zorick F., y Roth T. (1984). Sleep fragmentation and daytime sleepiness. Sleep, 7, 18-26.
- 100.- Stepanski E., Zorick F., Rohers T., Young D., y Roth T. (1988). Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. Sleep, 11, 54-60.
- 101.- Sugerman J. L., Stern J. A., y Walsh J., K. (1985). Daytime alertness in subjective and objective insomnia: preliminary findings.

Biol. Psychiatry., 20, 741-750.

102.- Sullivan C., y Issa F. (1980). Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. Sleep., 3, 235-246.

103.- Viens M., De Koninck J., Lorrain D., Grenier J., y Herbert G. (1989). Trait-anxiety as an important factor in psychophysiological insomnia. Sleep Research, 18, 329.

104.-Wehr T. A. (1992). A brain-warming function for REM sleep. Neuroscience Biobehavioral Reviews., 16, 379-397.

105.-Wheatley D. (1988). New hypnotic agents: clinical studies in general practice. Pharmacol. Biochem. Behav., 29, 811-813.

106.-Wilson M., y McNaughton B. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. Science, 265, 676-679.

107.-Zammit G. K. (1988). Subjective ratings of the characteristics and sequelae of good and poor sleep in normals. J. Clin. Psychol., 44, 123-130.

108.-Zarcone V. P. (1989). Sleep hygiene. En Kryger M., Roth T., Dement W., (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders, pp.490-493.