

11262

2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS, CAMPO DE ESTUDIO ESPECIFICO:
PSIQUIATRÍA

SEDE :

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

"DR. RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

DIVISIÓN DE SERVICIOS CLÍNICOS Y DIVISIÓN DE NEUROCIENCIAS

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

NOMBRE DE LA TESIS

"TRATAMIENTO DEL INSOMNIO PRIMARIO CON MELATONINA.
ESTUDIO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PLACEBO. "

Alumno: Dr. Luis Guillermo Almeida Montes.

TUTORES:

Dr. Heinze Martin Gerardo.

Dr. Calvo Otálora José. M.

Ing. Cortés Sotres José.

11262

2001



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.

INDICE

1.-) INTRODUCCION	2
1.1) Melatonina: aspectos generales	2
2.-) EL SUEÑO NORMAL	7
2.1) Definición	7
2.2) El inicio del sueño	12
2.3) La progresión del sueño a través de la noche	13
2.4) Factores que modifican la distribución de las fases de sueño	16
2.5) Factores que afectan el patrón de distribución de las fases de sueño	18
3.-) FISIOLÓGIA DEL SUEÑO	22
3.1) Neuroanatomía y neurofisiología del sueño	24
3.2) Neuroquímica del sueño	32
3.2.1) Serotonina y sueño	32
3.2.2) Acetil colina y sueño	34
3.2.3) Las catecolaminas y el sueño	37
3.2.4) Péptidos, hormonas y sueño	37
3.2.5) El GABA y el sueño	39
3.3) Estructuras anatómicas y factores químicos responsables de la vigilia.	42
4.-) MELATONINA Y SUEÑO	45

5.-) INSOMNIO	50
5.1) Definición	50
5.2) Epidemiología	50
5.3) Complicaciones	50
5.4) Clasificación	51
5.5) Fisiopatología y etiología	53
6.-) INSOMNIO Y MELATONINA	56
7.-) ESTUDIOS CLNICOS REALIZADOS CON MELATONINA	58
8.-) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	61
9.-) JUSTIFICACION	61
10.-) HIPOTESIS	61
11.-) OBJETIVO	62
12.-) CLASIFICACION DEL ESTUDIO	62
13.-) MATERIAL Y METODOS	62
13.1) Criterios de inclusión	62
13.2) Criterios de exclusión	63
13.3) Procedimiento	64
13.4) Descripción de los instrumentos utilizados para la evaluación subjetiva del dormir	65
13.5) Asignación de la maniobra	67
13.6) Dispositivos y técnica utilizados para la realización de los estudios polisomnográficos nocturnos	68

III

13.7) Generación del hipnograma así como de los datos estadísticos de cada noche de registro polisomnográfico	69
13.8) Medición de los efectos secundarios	70
13.9) Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico	70
13.10) Observaciones éticas	70
14) RESULTADOS	71
14.1) Variables polisomnográficas	76
14.1.1) Eficiencia del sueño	76
14.1.2) Tiempo total de sueño	77
14.1.3) Tiempo total de registro	77
14.1.4) Duración del intervalo del sueño REM	78
14.1.5) Número de intervalos de sueño REM	78
14.1.6) Latencias	78
14.1.7) Porcentaje de cada fase en el tiempo total de registro	80
14.1.8) Porcentaje de cada fase en el tiempo total de sueño	80
14.1.9) Número total de cada fase de sueño	82
14.1.10) Tiempo total de cada fase de sueño	83

14.2) Variables subjetivas de la calidad del dormir	84
4.2.1) Resultados de la calidad del dormir obtenidos a través de diarios de sueño	84
4.2.2) Resultados de la calidad del dormir obtenidos a través de escalas análogo visuales	87
14.3) Efectos secundarios	88
15.-) DISCUSION	89
16.-) AGRADECIMIENTOS	91
17.-) BIBLIOGRAFIA Y LECTURAS RECOMENDADAS	92
18.-) ANEXOS	108
18.1) Diario de sueño	109
18.2) Carta de consentimiento informado	110
18.3) Abreviaturas	111

1) INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Los estudios realizados con seres humanos y animales a quienes se les ha administrado la hormona melatonina en cantidades diversas, han sugerido que esta hormona pineal probablemente ejerce efectos sobre la conducta, tales como incremento en la propensión al sueño, control de los ciclos circadianos (Nagtegaal J.E. y colaboradores 1998), inhibición de los procesos reproductivos a través de la inhibición del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, incremento en la respuesta inmune a través de la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos " T" y disminución de el daño celular a través de la disminución de radicales libres (Brzezinski A , 1997).

A pesar de que se han realizado diversos estudios con la administración de melatonina. las características psicofarmacológicas de esta hormona aún no han quedado claramente definidas, y no existe suficiente evidencia empírica para determinar si la administración de melatonina induce efectos benéficos en poblaciones clínicas específicas. (Lieberman H.R.& Lea A.E., 1988)

1.1.) MELATONINA, ASPECTOS GENERALES:

Hace tres centurias, el filósofo francés René Descartes, describió a la glándula pineal como "el asiento del alma", pero no fue sino hasta finales de los años cincuenta cuando la melatonina, principal producto de secreción de la glándula pineal, fue identificada.

Actualmente existe evidencia de que dicha hormona probablemente desempeña alguna función en la regulación biológica de los ritmos circadianos, en el sueño, en el estado de ánimo, en la reproducción, en el crecimiento de tumores, en la respuesta inmunológica y en el envejecimiento (Brzezinski A., 1997). El conocimiento formal sobre el funcionamiento de la glándula pineal se inició en el año de 1958 con la caracterización de la melatonina por Lerner (Lerner A.B. y colaboradores 1960).

En los seres humanos, la glándula pineal se encuentra en el centro del cerebro, atrás del tercer ventrículo y está formada por dos tipos de células: los pinealocitos (los cuales producen tanto índole aminas principalmente melatonina, y péptidos como la arginina vasotocina) y las células gliales. Este órgano de secreción se encuentra ricamente vascularizado. La glándula pineal es un transductor neuroendocrino; la información luminosa captada por la retina es transmitida a la glándula pineal a través del núcleo supraquiasmático y el sistema nervioso simpático.

Los procesos de síntesis y liberación de melatonina son estimulados con la oscuridad e inhibidas por la luz. Durante la exposición a la luz, los fotorreceptores de la retina se hiperpolarizan, lo cual inhibe la secreción de melatonina, de esta manera el sistema retinohipotalámico-pineal permanece quiescente. Con el inicio de la oscuridad, los fotorreceptores liberan norepinefrina, activando el sistema retinohipotalámico-pineal y el número de receptores alfa-1 y beta-1 localizados en la membrana celular de los pinealocitos aumenta y la actividad de la enzima N-acetil transferasa (NAT) se incrementa, iniciándose así la síntesis y liberación de la melatonina. A medida que la síntesis de melatonina se lleva a cabo, ésta entra a la circulación general a través de difusión pasiva (Brzezinski A., 1997).

En los mamíferos, la síntesis de melatonina se lleva a cabo principalmente en el pinealocito a partir del triptófano. Este aminoácido es hidroxilado para formar 5-hidroxitriptófano el cual es descarboxilado para formar 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT). La conversión de serotonina a melatonina involucra la intervención de dos enzimas, la N-acetiltransferasa y la hidroxindol-o-metiltransferasa para formar la N-acetilserotonina y finalmente la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina (Reiter R. J., 1988a),(Heinze M. G. y colaboradores, 1990). (Figura 1)

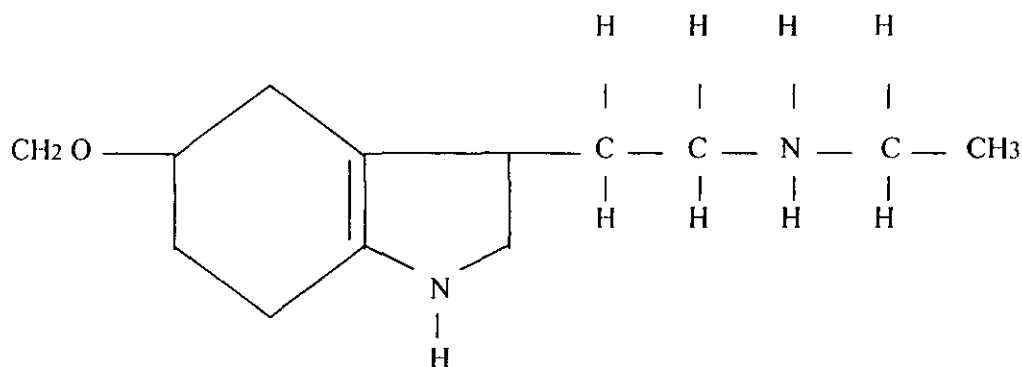


FIGURA 1: Estructura química de la melatonina (N-Acetil-5-Metoxitriptamina)

Esta hormona es vertida desde los pinealocitos hacia la circulación general donde alcanza a sus órganos blanco, específicamente el núcleo supraquiasmático hipotalámico, la pars tuberalis hipofisiaria, el encéfalo y la retina. Se han identificado dos tipos de receptores a melatonina en la membrana celular que son farmacológicamente y cinéticamente diferentes entre sí. Los receptores tipo 1 (ML1, de alta afinidad [picomolar]) y tipo 2 ML2, de baja afinidad [nanomolar]) (Morgan P.J. y colaboradores 1994), (Dubocovich M.L. y colaboradores 1995).

La activación de los receptores tipo 1 (ML1), el cual pertenece a la familia de las proteínas guanosin trifosfato de membrana, resulta en la inhibición de la actividad de la enzima adenilato ciclasa en las células blanco. Estos receptores probablemente están involucrados en la regulación de la función de la retina, de los ciclos circadianos y de la reproducción.

Los receptores de melatonina tipo 2 (ML2) están acoplados a la estimulación de la hidrólisis del fosfatidilinositol, pero su distribución no ha sido aún determinada. Con el uso de la técnica de biología molecular llamada reacción en cadena de la polimerasa (RCP), se han encontrado dos tipos de receptores de alta afinidad para melatonina denominados Mel 1a y Mel 1b (Reppert S. M., 1997).

Los receptores Mel 1a se encuentran en la pars tuberalis de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, sitios en los cuales se presume que la melatonina ejerce sus acciones sobre la función reproductiva y sobre los ciclos circadianos respectivamente.

El receptor Mel 1b se expresa principalmente en la retina (Brzezinski A., 1997).

La melatonina se metaboliza rápidamente en el hígado por hidroxilación a 6-hidroximelatonina y tras la conjugación con ácido sulfúrico y glucorónico, es excretada en la orina. La excreción urinaria de 6-sulfatoximelatonina (el principal metabolito de la melatonina) es proporcional a las concentraciones séricas de la hormona (Lynch H.J. y colaboradores 1975). La hormona también es metabolizada en menor medida en el sistema nervioso central a N-acetil-metoxikinuramina. (Heinze M.G. y colaboradores 1990). El ritmo de excreción urinaria de la 6-sulfatoximelatonina en varones y mujeres adultas es de 6.3 - 30.9 $\mu\text{g}/24$ horas y el 80% de la excreción está confinada al periodo de oscuridad. (Fellenberg A.J. y colaboradores 1981).

La función principal de la melatonina es la de sincronizar la actividad biológica del medio interno con el periodo de luz (Axelrod J 1974), de tal manera que esta hormona es secretada principalmente durante la noche (Vaughan G.M., 1984), con una elevación concomitante de sus niveles en plasma de hasta 80 pg/ml (rango 0-200) entre las 02:00 y 04:00 horas, y una disminución durante el día de hasta alrededor de 5 pg/ml. (Dollins A.B. y colaboradores 1994). Los niveles séricos de melatonina en humanos sanos se incrementan progresivamente hasta alcanzar niveles máximos hacia la mitad del periodo de oscuridad, siendo la primera parte de la noche cuando se presenta un incremento gradual en las concentraciones sanguíneas y una reducción durante la segunda parte de la noche (Waldhauser F. y colaboradores 1984a).

Cuando la hormona es inyectada por vía intravenosa se distribuye rápidamente y su vida media sérica es de 0.5 a 5.6 minutos (Iguchi H. y colaboradores 1986 a).

Aunque los niveles de melatonina son más altos durante la noche, el patrón de secreción no está asociado a ninguna fase del sueño (Vaughan G.M. , 1979) y la exposición a la oscuridad y/o el dormir durante el día, no se acompañan de un incremento en los niveles séricos de melatonina (Weinberg U. y cols, 1979) , de la misma manera , el permanecer despierto durante la noche, sin exposición a la luz , no altera la liberación de melatonina. (Akerstedt T y colaboradores 1979).

Las concentraciones séricas de melatonina varían considerablemente de acuerdo a la edad. Los niños menores de tres meses secretan muy poca melatonina. La secreción se incrementa y se torna circadiana en niños mayores de tres meses y las concentraciones máximas llegan hasta un promedio de 325 pg/ml [1400 pmol / litro] a la edad de tres años, a partir de la cual, dichas concentraciones declinan gradualmente (Waldhauser F. y colaboradores 1984b).

En adultos jóvenes normales, el promedio de la concentración de melatonina sérica durante el día es de 10 pg/ml [40 pmol/litro] y la concentración pico durante la noche es en promedio de 80 pg/ml [260 pmol/litro]. Algunos autores han reportado que la secreción de melatonina disminuye con la edad, tanto si es determinada en suero (Iguchi H y colaboradores 1982 b) o cuantificada indirectamente por medio de la medición de su principal metabolito en la orina (Sack R.L. y colaboradores 1986).

Sharma M. y colaboradores observaron que la secreción de 24 horas de melatonina fue de 535.8 ± 62.4 pg/ml en sujetos de 70 años, mientras que para los sujetos de 22 años los valores fueron de 969.0 ± 82.2 pg/ml; $p < 0.00001$). También las concentraciones pico de la hormona durante la noche fueron significativamente menores en sujetos mayores de 70 años (58.8 ± 13.1 pg/ml) que en sujetos de 22 años (118.9 ± 13.1 pg/ml; $p < 0.00001$). Asimismo, encontraron una correlación negativa entre la edad y la secreción de melatonina en 24 horas ($r = -0.93$; $p < 0.00001$) y con las concentraciones pico durante la noche ($r = -8.89$; $p < 0.00001$), lo que sugiere que existe una disminución de la secreción melatonina a medida que la edad avanza. (Sharma M. y colaboradores 1989).

El ritmo circadiano de la concentración sérica de melatonina corre paralelo al ciclo día-noche. Tal ritmo de secreción es de origen endógeno, iniciándose en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Reppert S.M. y colaboradores 1988). En los mamíferos la luz percibida por los ojos es esencial para el control de la producción de melatonina. En sujetos normales la exposición a la luz inhibe la secreción de melatonina de una manera dosis-dependiente. El umbral para tal supresión está entre 200 a 400 lux y la inhibición máxima se produce tras la exposición a 600 lux durante una hora (Brzezinski A. 1997).

Los ojos se encuentran conectados con la glándula pineal a través de una red neuronal que incluye a los cuerpos celulares de la capa interna de la retina (células ganglionares) desde donde se proyectan axones a través de los nervios ópticos para hacer contacto con el núcleo supraquiasmático.

Desde este núcleo y a través del tallo cerebral, se proyectan vías que terminan en las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal, desde donde parten axones para hacer sinápsis con el ganglio cervical superior, y a partir de ahí, se envían fibras postganglionares que terminan en la glándula pineal.

Durante el periodo de oscuridad, la síntesis de melatonina es estimulada por potenciales de acción en las vías del sistema nervioso simpático, los cuales causan un incremento en la síntesis y liberación de norepinefrina. Este neurotransmisor estimula primordialmente los receptores beta adrenérgicos de la membrana del pinealocito originando un incremento en los niveles de AMP cíclico, un aumento de la síntesis de proteínas y una elevación de la enzima N-acetil-transferasa con un consecuente aumento de la síntesis de melatonina.

(Reiter J.R., 1988b).

La melatonina también puede unirse a estructuras intracelulares. A través de la unión a la calmodulina citosólica, la hormona puede directamente afectar la acción del calcio como mensajero intracelular, dado que la melatonina interactúa con enzimas específicas como la adenilato ciclasa y la fosfodiesterasa, así como con las proteínas estructurales intracelulares. (Benítez-King G y colaboradores 1993). La interacción calmodulina-melatonina probablemente represente un mecanismo primario para la regulación y la sincronización de la fisiología celular, por lo que se considera a la melatonina como un neuromodulador (Benítez-King G. 1996).

2. -)EL SUEÑO NORMAL

2.1) DEFINICIÓN: EL SUEÑO NORMAL EN LOS SERES HUMANOS:

Definición: el sueño es un estado conductual fisiológico, recurrente, reversible y espontáneo, de liberación perceptual y disminución de respuesta a estímulos externos (Carskadon M.A. & Dement C.W, 1994). El sueño en sí mismo se divide en dos fases diferentes, cada una de las cuales está constituida por diversos parámetros fisiológicos. Ambas fases: fase sin movimientos oculares rápidos (non-rapid eye movements NREM) y fase de movimientos oculares rápidos (rapid eye movement REM), existen virtualmente en todos los mamíferos y aves.

Por medio del registro poligráfico de infantes, Aserinsky y Kleitman en 1953, descubrieron que las diferentes fases del sueño NREM son interrumpidas periódicamente por una etapa de sueño caracterizada por actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje, acompañada de movimientos oculares rápidos (MOR). Estos autores extendieron sus observaciones al adulto y denominaron a esta etapa como sueño “REM” (del inglés rapid eye movements). A esta fase del sueño se le han dado varios nombres, los más utilizados son: sueño REM, sueño con movimientos oculares rápidos o sueño MOR, sueño romboencefálico, sueño rápido, estado “D” (del inglés *dream state*) o sueño paradójico (del francés *sommeil paradoxal*).

Dement y Kleitman en 1957 descubrieron que los movimientos oculares rápidos del sueño paradójico aparecen concomitantemente con las ensoñaciones y un estado fisiológico cerebral determinado por ondas rápidas y de bajo voltaje similares a las observadas durante el estado de vigilia.

Tras el descubrimiento del sueño REM, se hizo evidente la necesidad de una clasificación de las fases de sueño que incluyera no solo al sueño NREM y sus fases, sino también al sueño REM.

Gracias a un comité internacional encabezado por Rechtschaffen y Kales (1968), las fases de sueño en el hombre, hoy en día se clasifican de acuerdo a las características electrofisiológicas de la actividad cerebral, los movimientos oculares y el tono muscular en: fase de vigilia, fase 1, fase 2, fases 3 y 4 y sueño REM. Debido a las semejanzas poligráficas y fisiológicas entre las fases 3 y 4, actualmente se consideran como una sola, denominada sueño delta (SD).

La fase NREM se subdivide convencionalmente en cuatro estadios, los cuales son relativamente precisos y están definidos sobre la base del registro electroencefalográfico de superficie (E.E.G.). El patrón electroencefalográfico del sueño NREM es comúnmente descrito como sincrónico y presenta ondas características, tales como los husos de sueño, los complejos K y ondas de alto voltaje. Los cuatro estadios del sueño NREM son: fase 1, 2, 3 y 4. Actualmente las fases 3 y 4 se agrupan en una sola fase que se denomina sueño de ondas lentas. Las cuatro fases corren paralelas a un continuo de profundidad del sueño, de tal suerte que la fase 1 posee el umbral más bajo para el despertar, mientras que el sueño de ondas lentas tiene el umbral más alto para tal evento. Una definición breve del sueño NREM es aquella en la que se encuentra un cerebro relativamente inactivo en un cuerpo móvil.

El sueño REM, se define por la activación del E.E.G., atonía muscular y salvas episódicas de movimientos oculares rápidos. El sueño REM no se subdivide en fases, sin embargo, se distinguen los fenómenos “tónicos” y “fásicos” del sueño REM. La característica que distingue al REM fásico del REM tónico, se basa en que los fenómenos fásicos son eventos de corta duración que ocurren en grupos separados entre sí por periodos de relativa quiescencia. La actividad fásica del sueño REM está ejemplificada por salvas de ondas ponto-genículo-occipitales (PGO), las cuales están acompañadas por movimientos oculares rápidos, contracciones bruscas de los músculos distales y actividad de los músculos del oído medio. La actividad rápida del E.E.G., la atonía muscular y la actividad theta hipocámpica, constituyen los fenómenos tónicos del sueño REM.

La actividad mental del sueño REM en humanos está asociada a las ensoñaciones, dado que existe un vívido recuerdo de tales eventos en el 80% de los despertares desde esta fase de sueño (Dement W. Kleitman N.1957).

Durante esta fase de sueño existe una inhibición de las neuronas motoras espinales, mediada por mecanismos que tienen su asiento en el tallo cerebral y que producen una supresión del tono muscular. Este es el ejemplo típico del sueño REM tónico. De tal manera que el sueño REM puede describirse como un cerebro altamente activado en un cuerpo paralizado. A continuación la colocación de los electrodos y los registros poligráficos de cada una de las fases de sueño en sujetos normales

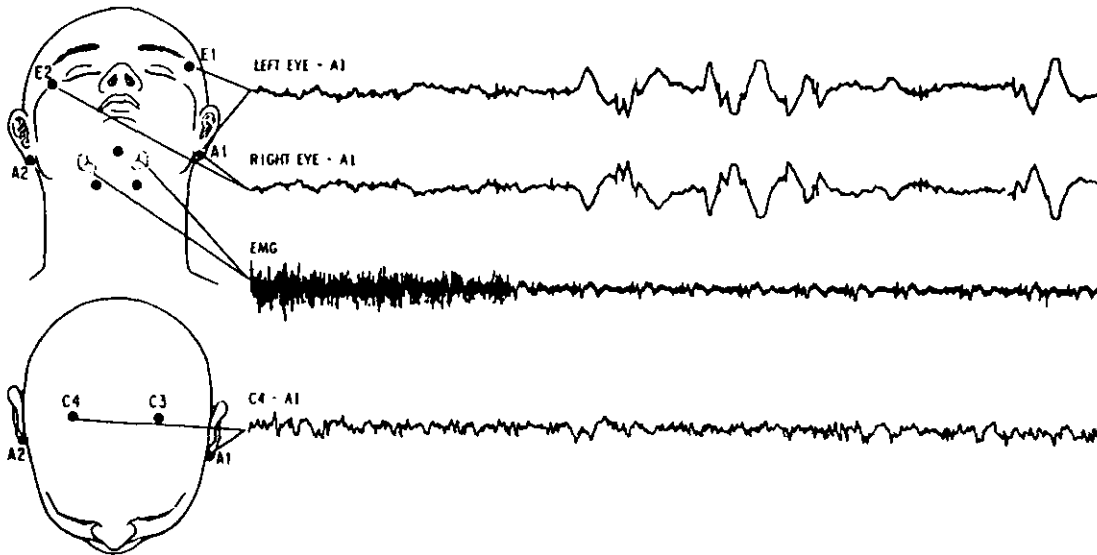


Figura 2: Colocación de los electrodos utilizados para el registro y la estadificación de las fases de sueño. Tomado de Rechtschaffen A y Kales A 1968 A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. L.A. Brain Information service/ Brain research institute. PG 1-60, 1968.

C3/A2: Electrodo central izquierdo y referencia derecha.

O2/A1: Electrodo occipital y referencia izquierda.

ROC/LOC: Electro oculograma derecho e izquierdo.

CHIN EMG: Electromiograma con electrodo en la barbilla.

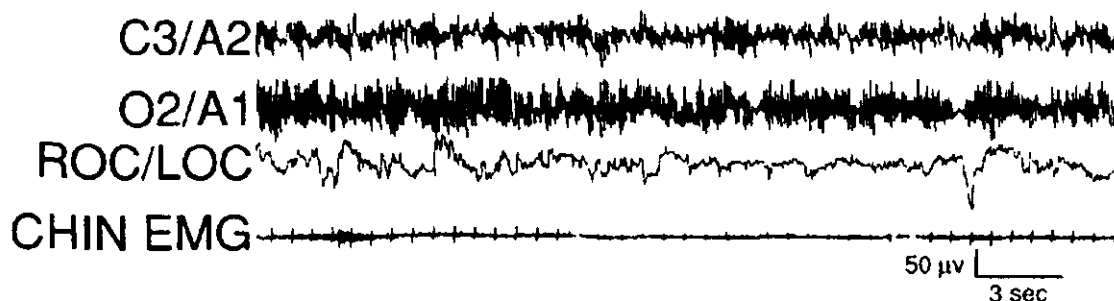


Figura 3: Polisomnograma nocturno que muestra la fase de vigilia. Tomado de Carskadon & Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep In: Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994; 943-960.

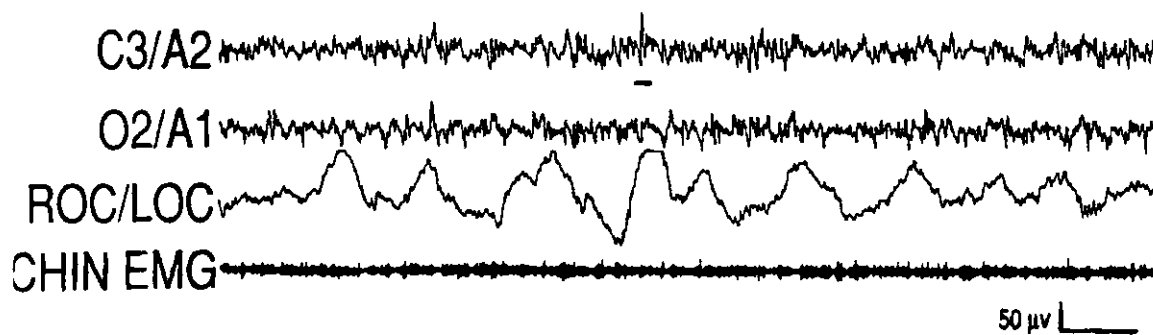


Figura 4: Polisomnograma nocturno que muestra la fase 1 de sueño (Se encuentra subrayada una punta del vértex). Tomado de Carskadon & Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994; 943-960.

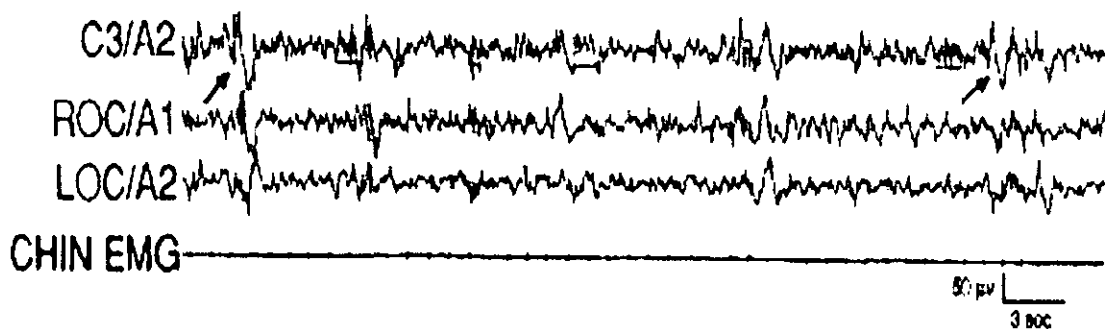


Figura 5: Polisomnograma nocturno que muestra la fase 2 de sueño (Las flechas indican un complejo K de sueño y los husos de sueño aparecen subrayados). Tomado de Carskadon & Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994; 943-960.

Figura 6

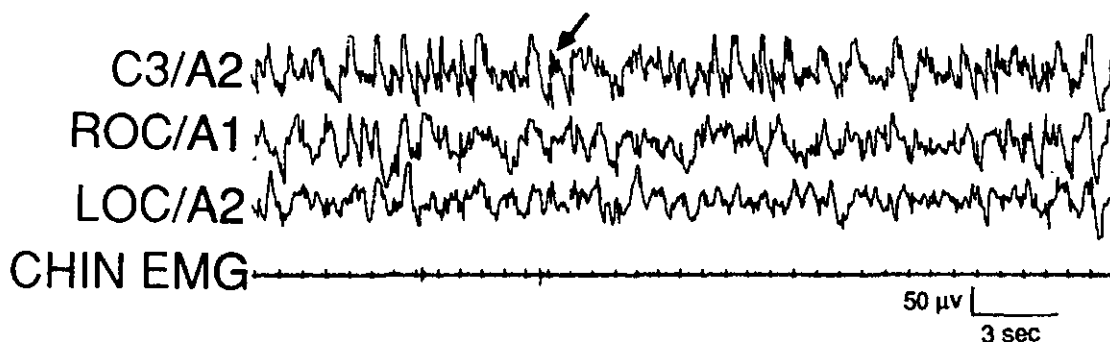


Figura 7

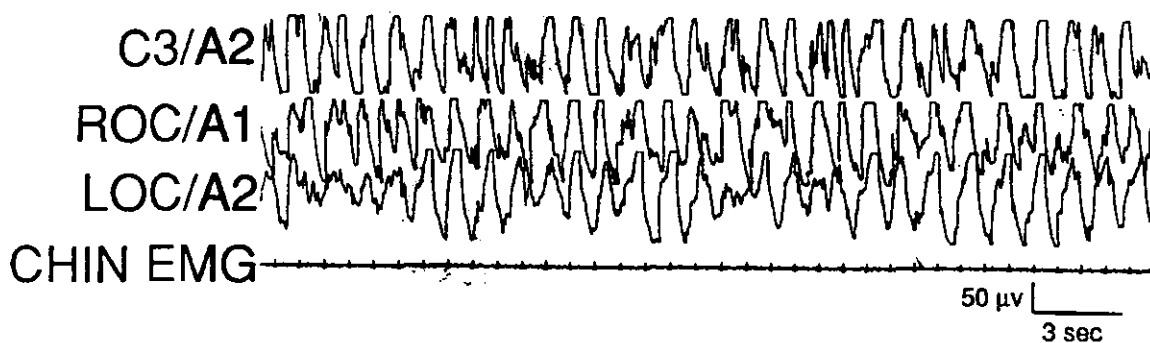


Figura 6 y 7: Polisomnogramas nocturnos que muestran la fase de sueño delta: (ETAPAS 3 y 4). (La flecha muestra un huso de sueño que también puede presentarse en la fase III de sueño). Tomado de Carskadon & Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994; 943-960.

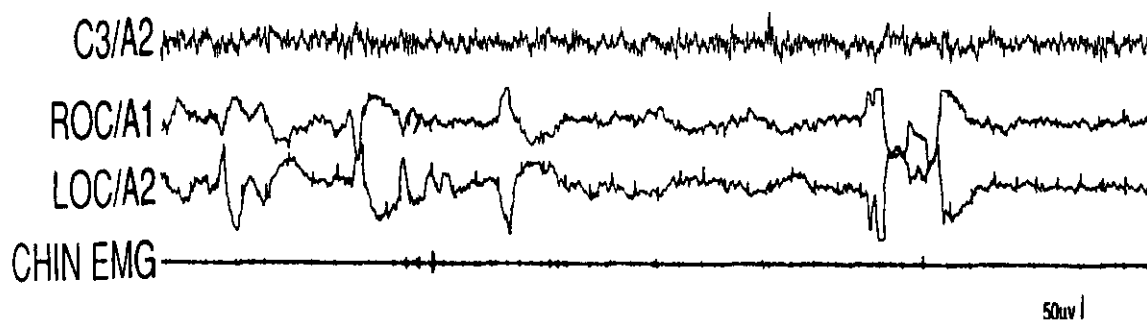


Figura 8: Polisomnograma nocturno que muestra la fase de sueño REM o de movimientos oculares rápidos (MOR). Tomado de Carskadon & Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994; 943-960.

2.2) El inicio del sueño:

El inicio del sueño en adultos sanos tiene lugar a través de la fase NREM. Este principio fundamental del sueño normal en el ser humano refleja un hallazgo altamente confiable y constituye una variable importante al diferenciar el sueño normal del sueño patológico. Por ejemplo, la entrada anormal del sueño directamente a fase REM, constituye un signo diagnóstico de narcolepsia.

Definición de inicio de sueño:

La definición precisa del inicio del sueño ha sido por muchos años un tema de debate, principalmente por que ninguna medida única es 100% un punto de corte claro. Por ejemplo, un cambio en el patrón del E.E.G. no siempre se encuentra asociado con la percepción subjetiva del individuo de que está dormido; de tal forma que aún cuando el sujeto percibe que está despierto, existen cambios conductuales que indican la presencia del sueño.

El tono muscular muestra una disminución gradual a medida que el inicio del sueño se aproxima, pero rara vez existe un cambio suficientemente claro que indique la presencia inequívoca del inicio del sueño, de tal forma que el tono muscular de un individuo muy relajado es indistinguible de al tono muscular presente durante el sueño.

A medida de que el sueño se aproxima, el electrooculograma muestra un entecimiento de los movimientos oculares. Ocasionalmente, el inicio de estos movimientos oculares lentos coincide con la percepción del inicio del sueño, sin embargo, muchos individuos indican que aún están despiertos cuando se inician dichos movimientos oculares lentos, por lo que tampoco constituye una medida confiable para definir el inicio del sueño.

El electroencefalograma (E.E.G.) cambia de un patrón de actividad alfa rápida (8-13 ciclos por segundo [cps]) sobre todo en el área occipital a un patrón de bajo voltaje y de frecuencia mixta (Estadio 1 de sueño). Este cambio en el E.E.G. generalmente ocurre segundos o pocos minutos después del inicio de los movimientos oculares lentos. La percepción subjetiva del inicio del sueño puede presentarse o no con el inicio del estadio 1 de sueño. Por esta razón, algunos investigadores requieren de la presencia de patrones electroencefalográficos específicos tales como la presencia de complejos K y husos de sueño, los cuales a su vez definen el estadio 2 de sueño, para declarar el inicio de sueño. Sin embargo, aún la presencia de una fase 2 de sueño no está asociada inequívocamente con la percepción subjetiva del inicio del sueño (Agnew H.W., Webb, W.B.,: Measurement of sleep onset by EEG criteria. Am J EEG Technol 12:127-134,1972). De esta forma, es difícil aceptar una sola variable para definir el inicio del sueño, no obstante, existe un consenso general de que el inicio de la fase 1, la cual está usualmente acompañada de movimientos oculares lentos, es una medida útil para definir la transición desde el estado de vigila hasta el estado de sueño (Carskadon M.A. & Dement C.W, 1994).

2.3) Progresión del sueño a través de la noche:

El patrón de sueño en jóvenes adultos sanos no muestra diferencias significativas entre personas del sexo femenino y el sexo masculino. El sueño normal en el adulto se inicia a través del sueño NREM y el primer sueño REM de la noche, no aparece sino hasta 80 minutos o aún más tras el inicio del sueño NREM. El sueño NREM y el sueño REM alternan entre sí en ciclos que tienen una duración aproximadamente de 90 minutos.

El primer ciclo de sueño inicia en estadio 1, el cual generalmente tiene una duración de entre 1 a 7 minutos. Esta fase es fácilmente interrumpida por estímulos ambientales (Ej. ruido). Además de su papel en la transición de la vigilia hacia el sueño, el estadio o fase 1 de sueño marca la transición entre diversos estadios del sueño a través de la noche.

El aumento en la cantidad o porcentaje del estadio o fase 1 de sueño durante la noche, constituye un signo común de un dormir muy alterado, y es patrimonio de diversos desórdenes del dormir tales como disomnias (insomnio psicofisiológico, trastorno por movimientos periódicos de las piernas, trastornos respiratorios asociados al sueño), parasomnias o trastornos del dormir relacionados a enfermedades psiquiátricas, enfermedades médicas o secundarios al uso de sustancias (Carskadon M.A. & Dement C.W, 1994).

Tras la breve fase 1 de sueño, se presenta el estadio o fase 2 del sueño NREM, el cual tiene lugar cuando aparecen los husos de sueño o los complejos "K". Los primeros se definen como actividad electroencefalográfica de 12 a 14 cps y los segundos se definen como ondas electroencefalográficas que poseen un componente negativo agudo el cual es seguido inmediatamente por un componente positivo. La duración total del complejo K debe de exceder 0.5 segundos. Estas ondas son especialmente comunes en la región del vértex y pueden o no ser una respuesta a un estímulo ambiental. Ondas de 12 a 14 cps pueden o no formar parte del complejo K (Rechtschaffen y Kales 1968).

Esta primera fase 2 de sueño tiene una duración de entre 10 a 25 minutos aproximadamente y el umbral para despertar es aún más alto que el umbral observado durante la fase 1. A medida que la fase 2 de sueño progresa durante la noche, gradualmente empiezan a aparecer ondas electroencefalográficas lentas (≤ 2 cps) y de mayor voltaje ($\geq 75 \mu\text{V}$). Cuando dicha actividad ocupa entre un 20 a un 50% de la actividad electroencefalográfica, se declara el inicio de la fase 3 de sueño NREM. El primer estadio 3 de sueño dura tan sólo unos cuantos minutos y se considera una fase de transición hacia la fase 4 de sueño NREM. Esta última fase tiene lugar cuando más del 50% del registro electroencefalográfico está constituido por ondas lentas y de alto voltaje. Esta fase tiene una duración de 20 a 40 minutos durante el primer ciclo de sueño de la noche. El umbral para despertar se incrementa aún más en comparación con las fases 1 y 2 precedentes. Sin embargo, hay que recordar que actualmente las fases 3 y 4 se agrupan en una sola la cual se denomina fase o estadio de sueño DELTA.

Posteriormente puede ocurrir un breve episodio de fase 3 seguido por una fase 2 de sueño de 5 a 10 minutos de duración la cual es interrumpida por un movimiento corporal antes del primer sueño REM de la noche. Este primer sueño REM tiene una duración de entre 5 a 10 minutos y su terminación marca el final del primer ciclo de sueño de la noche. El umbral para despertar durante el sueño REM es muy variable. El sueño NREM y REM continúan alternándose durante toda la noche de una manera cíclica. Los episodios de sueño REM se tornan progresivamente más duraderos en cada ciclo sucesivo. Durante el segundo ciclo de sueño disminuye la cantidad de sueño delta el cual puede desaparecer por completo en los ciclos más tardíos.

En contraste, la fase 2 de sueño va ocupando progresivamente mayor espacio a medida que la noche avanza. En promedio, la duración del primer ciclo de sueño NREM-REM dura entre 70 y 100 minutos, mientras que la duración del segundo y tercer ciclos tienen una duración promedio de entre 90 a 120 minutos.

La distribución de los estadios de sueño a través de la noche en un sujeto adulto joven y sano, se caracteriza por el predominio del sueño delta durante el primer tercio de la noche mientras que el sueño REM tiende a predominar durante el último tercio de la noche. Breves episodios de vigilia tienden a irrumpir el sueño durante la noche, especialmente cerca de las transiciones al sueño REM y usualmente no duran lo suficiente como para ser recordados por el durmiente en la mañana siguiente. Se considera que la distribución preferente del sueño REM durante el último tercio de la noche, está íntimamente ligada al oscilador circadiano y está acoplada al ritmo circadiano de la temperatura corporal (Czeisler C.A. & Zimmerman J.C. 1980 a). No se considera que la distribución predominante del sueño delta durante el primer tercio de la noche esté mediada por algún proceso circadiano, sin embargo, ésta parece estar ligada a la iniciación del sueño, la duración de la fase de vigilia precedente y al curso mismo del sueño (Weitzman E.D.& colaboradores, 1980).

La duración del sueño nocturno es una variable que depende de un gran número de factores (de entre los cuales el control ejercido por la voluntad humana es uno de los más poderosos), por lo que es difícil caracterizar un patrón normal. La mayoría de los adultos jóvenes normales reportan que duermen aproximadamente 7.5 horas en las noches entre semana y 8.5 horas durante las noches del fin de semana.

No obstante, las variaciones entre personas y entre noches diferentes son muy grandes. La duración del sueño depende de factores genéticos (Karacan I. & Moore C.A., 1979), sin embargo, el control personal (Ej. deseo de despertarse tarde o despertar tras el sonido de un reloj despertador), se superpone a los determinantes genéticos dando lugar a la modificación en la duración del dormir. Por otro lado, la duración del dormir también está asociada a los ritmos circadianos.

Porcentaje de sueño: Las fases de vigilia que interrumpen ocasionalmente el sueño ocupan menos del 5% de una noche de sueño, la fase 1 ocupa entre el 2% al 5% del sueño, la fase 2 da cuenta del 45% al 55% del tiempo total de sueño, en tanto que la fase 3 ocupa 3% a 8%, la fase 4 10% a 15% y el sueño MOR 20 a 25%.

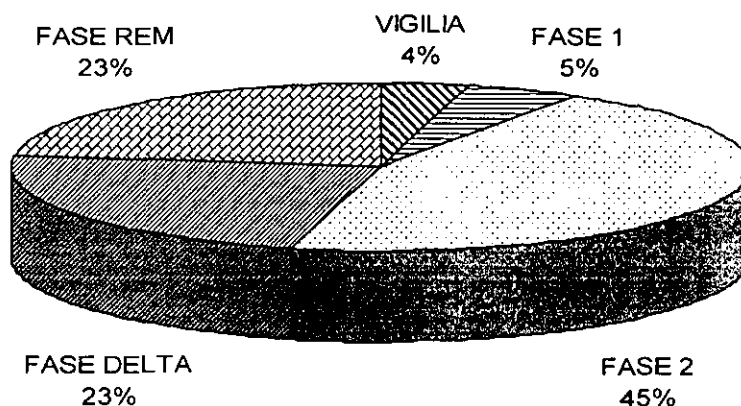


Figura 9: Porcentaje de vigilia y de cada fase de sueño en un sujeto adulto joven y sano.

2.4) Factores que modifican la distribución de las fases de sueño:

La edad es el factor más poderoso y consistente que afecta los estadios del sueño a través de la noche. Durante el primer año de la vida la transición de la vigilia al sueño se lleva a cabo a través del sueño REM (el cual se denomina “sueño activo” en el recién nacido).

La alternancia cíclica entre el sueño NREM y el sueño REM está presente desde el nacimiento pero tiene una duración de entre 50 a 60 minutos, en contraste con la duración de 90 minutos en el adulto. Durante la infancia se va consolidando gradualmente el ciclo de sueño nocturno y los patrones electroencefalográficos característicos del sueño NREM no están presentes en el nacimiento pero emergen durante el segundo a sexto mes de vida. Cuando la estructura y función del cerebro alcanzan un nivel que pueden soportar ondas lentas y de alto voltaje, las fases 3 y 4 del sueño NREM se tornan muy prominentes.

El sueño delta es máximo en niños pequeños y disminuye marcadamente con la edad. El sueño de ondas lentas de los niños es cuantitativamente y cualitativamente diferente del sueño delta de los adultos. Por ejemplo, es casi imposible despertar a niños durante la fase de sueño delta durante el primer ciclo de sueño nocturno.

En un estudio, un estímulo de 123-dB no produjo ningún signo de alertamiento en un grupo de niños cuyo promedio de edad era de 10 años (Busby K. & Pivik R.T., 1983). Durante la segunda década de la vida se presenta un decremento de hasta el 40% en el sueño delta, aún cuando la cantidad de sueño nocturno permanece constante (Carskadon M.A. & Dement W.C., 1987). Feinberg I. en 1983 ha propuesto que esta disminución del sueño delta nocturno a medida que la edad avanza corre paralela a la pérdida de la densidad de las sinápsis cortical. A la edad de 60 años el sueño delta puede haber desaparecido, particularmente en personas del sexo masculino, dado que las mujeres conservan su sueño delta aún durante la senectud.

El porcentaje de sueño REM en el tiempo total de sueño se mantiene estable durante la senectud en individuos sanos. La cantidad nocturna del sueño REM ha sido correlacionada con el funcionamiento intelectual (Prinz P., 1977) y tal cantidad de sueño REM declina marcadamente en el caso de enfermedades orgánicas cerebrales durante la senectud tales como la demencia (Prinz P. N., Peskind E.R., Vitaliano P.P. y colaboradores, 1982).

Los despertares se incrementan marcadamente con la edad, tanto en forma de despertares que el sujeto puede recordar y despertares breves que el sujeto no reporta. La eficiencia del sueño nocturno disminuye aproximadamente a un 70 a 80% y el porcentaje de estadio o fase 1 se incrementa hasta 8-15%.

También se presentan episodios de interrupción del sueño por patrones de ondas alfa de 2 a 15 segundos de duración. La latencia para el inicio de sueño no se altera de manera significativa (Bliwise D.L., 1993).

Quizá el hallazgo más notable respecto al sueño en los adultos mayores es un incremento marcado en la variabilidad interindividual, lo cual excluye toda posibilidad de generalizaciones respecto al dormir en la senectud (Williams R.L., Karacan I., Hirsch C.J., 1974).

2.5) Factores que afectan el patrón de distribución de las diferentes fases de sueño

Historia del sueño: Cuando un individuo ha experimentado la pérdida de una o más noches de sueño, su patrón de sueño mostrará un incremento del sueño delta durante la noche de recuperación. El sueño REM tiende a presentar un rebote durante la segunda noche o durante las noches subsecuentes tras un episodio de pérdida de sueño. Cuando existe una pérdida total del sueño, el sueño de ondas lentas es recuperado de manera preferente sobre el sueño REM, el cual tiende a recuperarse solo después de la recuperación del sueño de ondas lentas (Carskadon M.A. & Dement C.W, 1994).

Cuando un individuo es privado selectivamente de sueño de ondas lentas o de sueño REM por medios farmacológicos, quirúrgicos o despertándolo exclusivamente durante esa fase particular de sueño, ocurrirá un rebote preferente de aquella fase de sueño selectivamente suprimida. Este fenómeno adquiere relevancia particular en la clínica o durante la investigación clínica, dado que la supresión abrupta de un régimen farmacológico terapéutico (Ej. benzodiazepinas) puede resultar en hallazgos polisomnográficos que pueden ser interpretados de manera errónea (Ej. el inicio del sueño REM como resultado de supresión del sueño REM tras la administración de benzodiazepinas puede ser considerado como una disminución significativa al primer sueño REM que sugiere narcolepsia o trastorno depresivo mayor). De manera similar, la restricción crónica del sueño nocturno, un patrón de sueño irregular o alteraciones frecuentes del dormir nocturno, pueden ocasionar una distribución particular de los estadios del sueño, *más frecuentemente caracterizada por la aparición prematura del sueño REM*, esto significa una disminución en la latencia del primer sueño REM de la noche, tales episodios pueden estar asociados con alucinaciones hipnagógicas, parálisis de sueño o mioclonías hípnicas (Carskadon M.A. & Dement C.W, 1994).

Ritmo circadiano: El momento del ciclo circadiano en la cual ocurre el sueño, afecta la distribución de los estadios del sueño. El sueño REM en particular ocurre con una distribución circadiana que tiene su pico durante las primeras horas del día y que además coincide con el ciclo circadiano de la temperatura corporal la cual alcanza su punto más bajo durante el nadir del sueño REM. De esta forma, si el inicio del sueño es retrasado hasta las primeras horas del día, durante el “pico” circadiano de sueño REM, éste predominará durante el episodio de sueño y es probable que el tal episodio de sueño inicie en fase REM.

Esta alteración en el inicio del sueño es observada comúnmente en personas normales que presentan un cambio agudo en su horario de sueño, tales como un cambio de turno de trabajo o al viajar a través de diferentes husos horarios (Jet lag). Estudios realizados en individuos que son colocados en ambientes que están privados de toda clave que indique la hora del día, han demostrado que el inicio y la duración del sueño ocurren en función de su fase circadiana (Czeisler C.A., Weitzman E.D., Moore-Ede M.C. y colaboradores, 1980 b). Cuando la distribución del sueño es examinada con referencia al ciclo circadiano de la temperatura corporal, es evidente que el inicio del sueño tiende a ocurrir con más frecuencia durante la caída de la temperatura corporal, y más adelante, cuando la temperatura corporal empieza a aumentar, esto coincide con la terminación del sueño (Strogatz S.H., 1986).

Temperatura corporal: Los extremos de temperatura ambiental tienden a alterar el sueño. El sueño REM es más sensible a la temperatura que el sueño NREM. Parece ser que durante la fase de sueño REM existe una disminución en la habilidad del organismo para regular la temperatura corporal. (Parmeggiani P.L., 1980).

Ingestión de sustancias: La distribución de los estadios del sueño puede ser afectada por medicamentos que son comúnmente prescritos para el tratamiento de algunos trastornos del dormir, así como por medicamentos no relacionados a la farmacoterapia de los trastornos del sueño o drogas. No se conoce con exactitud si los cambios en el patrón de sueño producidos por estas sustancias tienen alguna relevancia sobre la salud, la enfermedad o el bienestar psicológico, sin embargo, en el contexto clínico, las alteraciones producidas por tales sustancias pueden tener un impacto en el diagnóstico y en el tratamiento de los desórdenes del dormir.

Las benzodiacepinas tienden a suprimir el sueño de ondas lentas, pero no se ha observado un efecto consistente sobre el sueño REM. Tales medicamentos también disminuyen la latencia para el inicio del sueño, disminuyen el número y duración de los despertares nocturnos, incrementan el tiempo total de sueño, suprimen el primer REM de la noche y ocasionan una reducción en la densidad de los movimientos oculares rápidos y lentos durante el sueño. También provocan una disminución de la duración de la fase 1 y un incremento en la duración de la fase 2. La actividad lenta electroencefalográfica: ondas theta, delta y complejos “K” se encuentran disminuidas, mientras que estos medicamentos provocan un aumento del número de husos de sueño y una disminución de los movimientos corporales durante el sueño. (Gaillard J.M, 1994).

Los antidepresivos tricíclicos (imipramina), los antidepresivos tetracíclicos (maprotilina y mianserina), los antidepresivos de inhibidores de la monoaminoxidasa (clorgylina), y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina), tienden a suprimir el sueño REM. Kupfer D.J. y colaboradores en 1981 han sugerido que tal supresión del sueño REM en fases tempranas del tratamiento de la depresión mayor con antidepresivos, constituye un predictor de mejoría clínica.

La abstinencia de sustancias que suprimen selectivamente algún estadio de sueño, produce un rebote de esa fase de sueño. Por ejemplo, la abstinencia de benzodiacepinas produce un incremento en el sueño de ondas lentas, la abstinencia de antidepresivos produce un aumento en la cantidad de sueño REM, lo que puede precipitar que el sueño inicie en fase REM, lo que se puede considerar erróneamente como un signo de narcolepsia. La ingesta de alcohol antes del inicio del sueño produce una supresión del sueño REM durante el inicio de la noche, la cual es seguida por un rebote de sueño REM en la última porción de la noche, a medida que el alcohol es metabolizado.

Patología: los trastornos del dormir y otros problemas médicos tienen un impacto en la estructura y función del sueño. La narcolepsia se caracteriza por que el sueño inicia en fase REM. Otras circunstancias en las cuales la latencia al primer estadio REM de la noche puede estar disminuida incluyen la infancia, viaje a través de husos horarios (jet lag), abstinencia aguda de sustancias que suprimen el sueño REM, alteración o restricción crónica del sueño, el trastorno depresivo mayor, la esquizofrenia, la anorexia nervosa, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de personalidad límite (Kupfer D.J., 1976).

Los síndromes de apnea de sueño pueden estar asociados a una disminución del sueño de ondas lentas o del sueño REM, ambos relacionados al problema respiratorio asociado al sueño. El tratamiento efectivo de esta condición médica a través del uso de presión positiva aérea continua produce un rebote tanto de sueño de ondas lentas como de sueño REM.

Tanto la fragmentación del sueño como el incremento en la frecuencia del número de despertares nocturnos, ocurren en una gran variedad de trastornos del dormir, así como de condiciones médicas que involucran dolor o incomodidad. Los movimientos periódicos del dormir, el síndrome de apnea de sueño, la fibrositis crónica, pueden producir decenas o cientos de alertamientos y despertares durante la noche. Estos trastornos también producen un incremento en el porcentaje de fase 1 de sueño.

En conclusión: el sueño se compone de diversas fases de sueño, cuyo porcentaje está sujeto a diversas variables tales como la edad, ciclo circadianos, temperatura, consumo de medicamentos y drogas así como de diversas patologías.

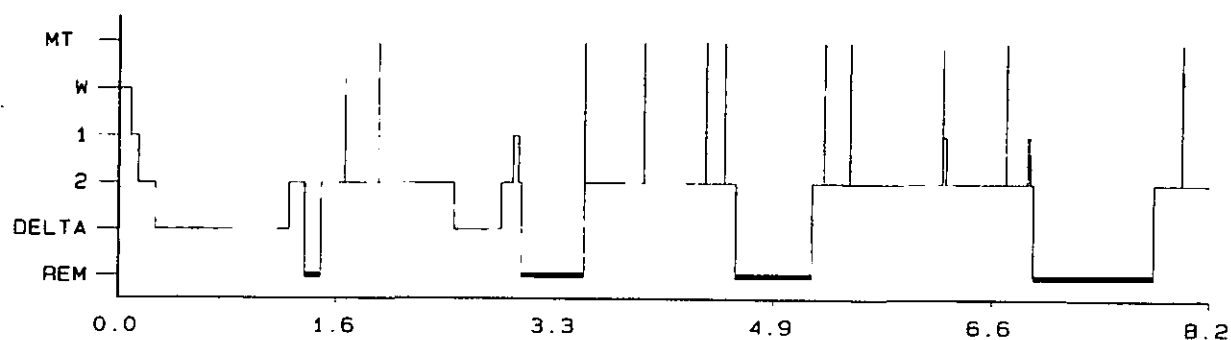


FIGURA 10: Se muestra un hipnograma normal en un sujeto masculino sano de 45 años de edad. En el eje de las ordenadas se muestran: **MT**, movimientos corporales; **W**, fase de vigilia; **1**, fase 1 de sueño; **2**, fase 2 de sueño; **DELTA**, fase de sueño de ondas lentas; **REM**, fase de movimientos oculares rápidos. En el eje de las abscisas se encuentra el tiempo de registro en horas. En la siguiente tabla se muestran los valores normales para cada uno de los parámetros de la arquitectura de sueño del presente hipnograma. Tomado de un estudio polisomnográfico nocturno realizado en el departamento de cronobiología, división de Neurociencias, Instituto Nacional de “Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz”. Estadística e hipnograma realizada a través del programa informático “Win Sleep” desarrollado por el Ing. Rodrigo Fernández Mas y el Dr. José María Calvo Otálora.

TABLA 1
VALORES NORMALES DURANTE UNA NOCHE DE REGISTRO
POLISOMNOGRFICO NOCTURNO.

ESTADIO	NUMERO DE FASES	TIEMPO TOTAL	DURACION PROMEDIO DE CADA ESTADIO	PORCENTAJE DEL ESTADIO EN EL TIEMPO TOTAL DE REGISTRO	PORCENTAJE DEL ESTADIO EN EL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO	LATENCIA
VIGILIA	1	5.43	5.43	1.10	1.12	0
FASE 1	5	10.00	2.00	2.03	2.06	5.43
FASE 2	10	272.00	27.20	55.28	55.90	8.86
FASE DELTA	2	81.71	40.86	16.61	16.79	16.57
FASE REM	5	122.86	24.57	24.97	25.25	84.29
Tiempo de registro: 492.00 min. Tiempo total de sueño: 486.57 min.			Promedio de la duración del ciclo de sueño NREM-REM: 86.50 min. Número de ciclos: 4		Eficiencia del sueño: 98.90%	

Tomado de un estudio polisomnográfico nocturno realizado a un voluntario masculino sano de 45 años de edad, en el departamento de cronobiología, división de Neurociencias, Instituto Nacional de "Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz". Estadística e hipnograma realizada a través del programa informático "Win Sleep" desarrollado por el Ing. Rodrigo Fernández Mas y el Dr. José María Calvo Otálora.

3) FISILOGIA DEL SUEÑO

Tanto el sueño como la vigilia son estados fisiológicos y conductuales, que se suceden de manera cíclica y están originados y mantenidos por estructuras anatómicas cerebrales, procesos neurofisiológicos y neurobioquímicos diferentes y específicos para cada uno de ellos. No obstante esta relativa separación anatomofisiológica, ambos estados se encuentran íntimamente ligados, pues la alteración de uno afecta el curso normal del otro.

Los estudios anatómicos y electrofisiológicos de Bremer en 1960 sobre las preparaciones de *encépale isolé* (encéfalo aislado) y *cereveau isolé* (cerebro aislado) en el gato, y los trabajos posteriores de Moruzzi y Magoun en 1949, indicaron claramente el incremento de la actividad cerebral al estimular la formación reticular ascendente, y demostraron que la región comprendida entre los colículos superiores de la lámina cuadrigémina mesencefálica y el bulbo raquídeo, es importante para el origen y mantenimiento de la vigilia y del sueño.

En apoyo al concepto de que el sueño no es un proceso pasivo, sino más bien un proceso activo que posee una fisiología particular que lo genera, Pieron en 1913, hipotetizó que la acumulación durante la vigilia, en la sangre o en el líquido cerebro espinal (LCE), de una sustancia humoral que denominó hipnotoxina y que era capaz de inducir sedación y sueño, producía la conducta del dormir cuando alcanzaba concentraciones suficientes en las zonas encefálicas que inician y mantienen el sueño. Valiéndose de técnicas para la estimulación eléctrica, Hess reportó en 1944 y en 1949 que la estimulación del tálamo, podía producir ondas lentas electroencefalográficas y la conducta de dormir.

Hoy en día existen pocas dudas de que el dormir es un fenómeno activamente originado en estructuras anatómicas cerebrales específicas y en el cual intervienen una gran variedad de sustancias tales como neurotransmisores, hormonas, péptidos, aminoácidos trasmisores y moduladores sinápticos, que al ser liberados en diferentes regiones cerebrales, controlan la alternancia del sueño con la vigilia y las diferentes fases del sueño anteriormente descritas.

Dado que durante el sueño ocurren dos estados generales de sueño, el sueño NREM y el sueño REM, se ha realizado una gran cantidad de investigación para determinar cuales son las estructuras cerebrales que participan en el origen, modulación, control y mantenimiento de cada una de las fases de sueño, así como identificar cuales son neurotransmisores y factores humorales involucrados.

3.1) *Neuroanatomía y neurofisiología del sueño:*

Normalmente el sueño REM siempre está precedido por el sueño NREM, pero dadas las grandes diferencias fisiológicas entre ambas fases, es pertinente considerar el concepto de que se trata de dos procesos que, a pesar de estar íntimamente asociados, cada uno está originado a partir de regiones anatómicas particulares, y que cada uno posee mecanismos tanto electrofisiológicos como neuroquímicos diferentes.

Con el fin de delimitar las zonas responsables de la generación del sueño REM, Jouvet en 1962, realizó decorticaciones totales o parciales, secciones a diferentes niveles del tallo cerebral y lesiones tálamicas en gatos.

Sus resultados demostraron que al realizar una decorticación parcial o total, los animales continúan presentando sueño REM con una periodicidad normal y sin estar precedido por el sueño NREM; en cambio, una sección pontina, concretamente a nivel de la parte posterior del *núcleo reticularis pontis caudalis* (RPc), suprime el sueño REM así como sus fenómenos tónicos característicos (Jouvet, 1962). Estos resultados demostraron que los mecanismos responsables del inicio del sueño REM, se encuentran en el puente.

Subsecuentemente y con el fin de delimitar con más precisión las regiones pontinas involucradas en la generación del sueño REM, Jouvet y colaboradores (1965b y 1967) demostraron que la destrucción de la parte mediolateral y caudal o rostral de núcleo *reticularis pontis oralis* (RPo) y RPc suprime por completo la fase REM.

Los estudios realizados por Jouvet en 1972, sugieren que la región localizada en la línea media a lo largo del puente, y que incluye los núcleos del rafe, los cuales utilizan la serotonina como su principal neurotransmisor, desempeña un papel decisivo en la instalación del estadio delta de la fase de sueño NREM. Las lesiones de ésta región dan por resultado la aparición de insomnio en animales de experimentación. Este sistema neuronal envía proyecciones al sistema reticular activador ascendente así como al hipotálamo y a las estructuras límbicas del prosencéfalo (Jouvet 1972a).

La hipótesis inicial de Jouvet (1972b) sugirió que la activación de los núcleos del rafe, inhibe el efecto de despertamiento originados en el sistema reticular activador ascendente, permitiéndole al tálamo medial, producir los husos de sueño propios de la etapa 2 del sueño NREM, y las ondas lentas corticales propias de la fase delta de sueño NREM descritas por Hess en 1949.

Con el uso de la técnica de congelamiento reversible, la cual permite detener transitoriamente la activación neuronal por algunos minutos, Cespuglio y colaboradores (1979), mostraron que los núcleos del rafe situados en la región anterior del bulbo (*rafe dorsalis* y *rafe centralis*) son los responsables de la instalación del a fase delta del sueño NREM. Fernández Guardiola y colaboradores (1981), encontraron que al aplicar diariamente estímulos eléctricos de baja intensidad (200-600 μ A) en el núcleo dorsal del rafe, se producía una disminución de la latencia en la aparición del sueño delta y del sueño REM, hecho que soporta el concepto de que los núcleos del rafe juegan un papel decisivo en el origen y mantenimiento del sueño.

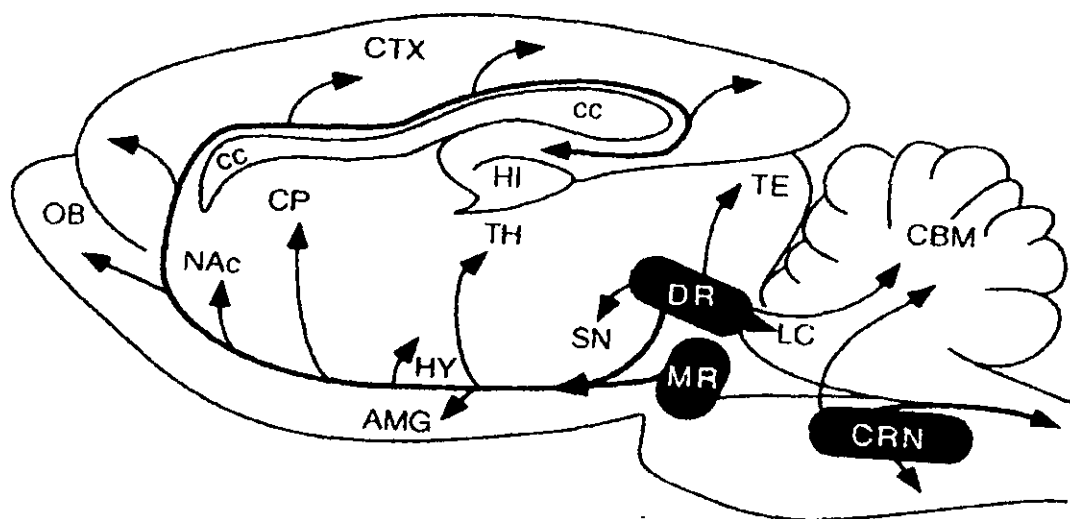


Figura 11: Vías serotoninérgicas cerebrales en la rata. Las neuronas serotoninérgicas están localizadas en los núcleos del rafe en la línea media del tallo cerebral y se proyectan a través del neuro-eje. Abreviaturas: AMG, amígdala; CBM, cerebelo; cc, cuerpo caloso; CP, núcleo caudado y putamen; CRN, núcleo caudal del rafe; CTX, neocórtex; DR, núcleo del rafe dorsal; Hi, hipocampo; HY, hipotálamo; LC, locus coeruleus; MR, núcleo del rafe medial; NAc, núcleo accumbens; OB, bulbo olfatorio; SN, sustancia nigra pars compacta; TE, tectum; TH, tálamo. Tomado de Tecott L.H, Monoamine Neurotransmitters, In. Kaplan H.J, Sadock B.J, Sadock V.A. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 1081-1225.

Jouvet y Delorme (1965a) demostraron que la lesión bilateral del locus coeruleus (LC) y del locus *coeruleus alfa* (LC- α), provoca la supresión del sueño REM. A partir de estos resultados Jouvet postuló la teoría noradrenérgica del sueño REM, la cual sugiere que los núcleos noradrenérgicos del LC, participan en la generación de los fenómenos tónicos y fásicos de esta fase. Dicha teoría también indica que las neuronas serotoninérgicas del núcleo central del rafe, juegan un papel primordial en los mecanismos de iniciación del sueño REM ya que se proyectan directamente al LC, estructura que a su vez participa en los mecanismos de inicio del sueño REM. Actualmente se considera a la región medial del LC y subcerouleus como los responsables de la aparición de los potenciales PGO y de los movimientos oculares rápidos ; mientras que la región anterior participa en la generación de la desincronización cortical característica del sueño REM (Moruzzi, 1972).

Hobson y McCarley (1973,1974) publicaron que las neuronas del campo tegmental gigantocelular (CTG) aumentan su frecuencia de disparo durante el sueño REM, sugiriendo que dichas neuronas gigantes forman parte de los mecanismos generadores del sueño REM. Estos autores también sugirieron que las neuronas de esta región son colinérgicas/colinoceptivas y que establecen conexiones recíprocas con el núcleo serotoninérgico del rafe dorsal y el núcleo noradrenérgico denominado LC, lo que llevó a estos autores a concluir que las neuronas colinérgicas del CTG excitan a las neuronas monoaminérgicas del rafe dorsal y el LC y que estas últimas a su vez inhibirían a las neuronas colinérgicas del CTG, proceso que provocaría la aparición y terminación cíclica de la fase REM durante la noche. A éste fenómeno se le denominó *modelo o teoría de la interacción recíproca del sueño REM*

Sakai y colaboradores invalidaron la teoría de *la interacción recíproca del sueño REM* postulada por Hobson y McCarley en los setentas , con base a los siguientes hallazgos: primero: anatómicamente no existe una inervación recíproca entre el CTG y el LC; y segundo: la destrucción total por métodos químicos o eléctricos de las neuronas del CTG pontino y bulbar, no modifica el sueño NREM (Sastre, 1979 a y b; Sastre y colaboradores 1981 , Sakai 1986a , Sakai 1980; Steriade y colaboradores 1984).

Hacia Finales de 1985 Sakai propuso que el sueño REM no puede inducirse por la estimulación de una sola estructura pontina, sino que es necesario estimular estructuras que contienen neuronas “REM Sleep-on”, que son células reticulares ubicadas en la región mesopontina lateral y en la región medial del bulbo, y que son de naturaleza colinoceptiva. Sin embargo, en esta área también existen células aminérgicas, glutaminérgicas y neuronas que contienen una gran variedad de péptidos (ver figura 12.) Las neuronas REM Sleep-on pontinas, se proyectan hacia las neuronas REM Sleep-on medulares, lo que sugiere que las primeras activan a las segundas durante la producción del sueño REM (Siegel J.M.,1994). Por otro lado, es necesario un mecanismo de control del sueño REM que lo limite y que a su vez permita la expresión de otras fases del sueño. Las células del complejo noradrenérgico del LC y del sistema serotoninérgico del rafe presentan una ausencia total de descarga durante el sueño REM, lo que sugiere que estas células pueden jugar un papel importante en la inhibición del sueño REM (células REM Sleep-off, (ver figura 14).

Evidencia de ello es que los potenciales PGO los cuales son generados por células colinoceptivas en la región parabraquial, son inhibidas ya sea en forma monosináptica como polisináptica por las neuronas serotoninérgicas del rafe. (Siegel J.M., 1994.

En conclusión, la aparición del sueño REM se debe a la interrelación excitatoria e inhibitoria entre las neuronas “REM Sleep-on” y “REM Sleep-off”; es decir, que la excitación de todas las neuronas “REM Sleep-on” provoca la inhibición de las células “REM Sleep-off”, dando como resultado la aparición y desaparición cíclicas características del sueño REM.



Figura 12: Localización de las células “REM sleep-on”, constituidas por neuronas reticulares ubicadas en la región mesopontina lateral y en la región medial del bulbo, y que son de naturaleza colinoceptiva Tomado de Sakai K: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In Hobson JA, Brazier MAB (eds): The reticular formation revisited. New York Press, Raven Press, 1980, pp 427-447).

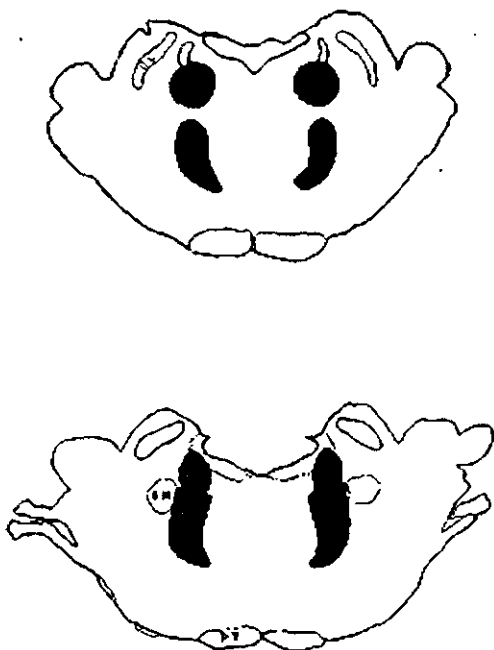


Figura 13: Áreas pontinas en las cuales una lesión produce supresión completa del sueño REM. Tomado de Sastre J.P., Sakai H., Jouvet M. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brian Res*, 229: 147-161,1981.

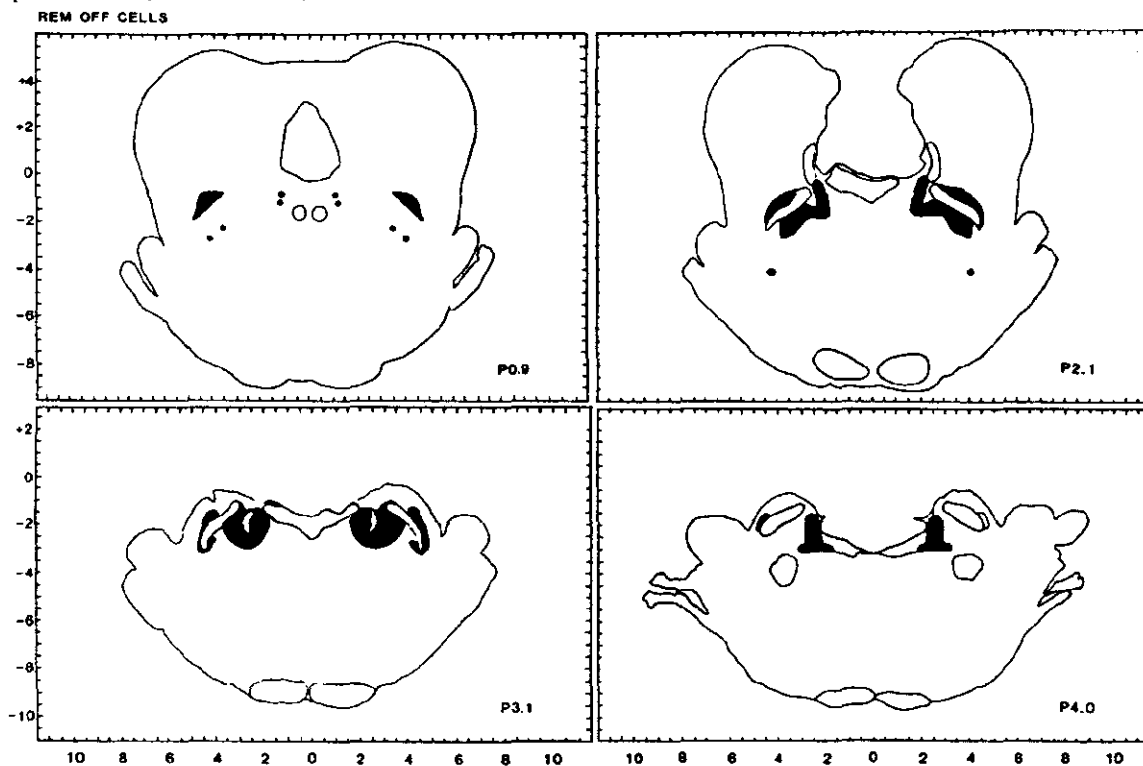


Figura 14: Localización de las células "REM SLEEP OFF". Tomado de Sakai K: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In Hobson JA, Brazier MAB (eds): *The reticular formation revisited*. New York Press, Raven Press, 1980, pp 427-447.

A continuación se detallan los mecanismos responsables los fenómenos tónicos y fásicos del sueño MOR

a) Actividad electroencefalográfica de ritmos rápidos:

La actividad cerebral eléctrica rápida (20-30 ciclos por segundo) y de bajo voltaje, se presenta en regiones diencefálicas, mesencefálicas y corticales. Esta actividad es semejante a la activación cortical que ocurre durante el estado de alerta o de atención. Se ha propuesto que la activación eléctrica rápida durante el sueño REM, se inicia en el núcleo R_{Pc} e involucra también al núcleo R_{Po}, desde donde salen aferencias que hacen relevo en el hipotálamo y en los núcleos intra laminares del tálamo, para luego alcanzar amplias zonas corticales (Sakai 1985).

b) Atonía muscular: se ha encontrado que dos estructuras supra espinales son las responsables de la atonía muscular: la primera de ellas se denomina el Peri-locus coeruleus alfa (peri-LC- α) y la parte medial del LC- α en la región pontina, y la segunda, es el núcleo reticular magno celular (NRM) de la médula ventromedial oblongada (Sakai 1985; Sakai 1986b). Ambas involucran mecanismos colinérgicos o colinoceptivos, para provocar la atonía muscular durante el sueño REM.

Es probable que una alteración en éste mecanismo de atonía muscular, sea la base fisiopatológica de la cataplexia y la parálisis de sueño observadas en la narcolepsia, y de la conducta motora anormal observada en el trastorno conductual del de la fase MOR (“REM sleep behavior disorder”).

La cataplexia es un síntoma de la narcolepsia, que consiste en una pérdida súbita del tono muscular durante la vigilia, la cual es desencadenada por emociones, actividad física y otras variables. Es muy similar a la atonía sin sueño REM producida por la inyección de agonistas colinérgicos o glutaminérgicos en las regiones ponto medulares. Es razonable hipotetizar que uno o más de los núcleos que han sido identificados como promotores o inhibidores de la atonía durante el sueño REM, presentan una alteración en pacientes con narcolepsia. La fisostigmina, un inhibidor de la colinesterasa, incrementa la cataplexia en perros narcolépticos, mientras que la atropina bloquea la cataplexia espontánea en estos animales (Baker T.L., Dement W.C, 1985).

En humanos, la serotonina puede evitar la cataplexia, probablemente a través del bloqueo colinérgico que desencadena la atonía muscular. El único cambio mayor y consistente en los receptores colinérgicos encontrado en perros con narcolepsia está en el puente y en la médula oblongada. Es probable que exista una hipersensibilidad en las células colinoceptivas o en las neuronas controladas por células colinérgicas en el puente o en la región medular ventral (Siegel J.M., 1994).

Diversos reportes clínicos han descrito que algunos pacientes presentan tono muscular durante el sueño REM, a éste fenómeno se le denomina "*trastorno conductual de la fase MOR*" (Schenk, 1992). Se ha especulado que existe un cambio en la sensibilidad de los receptores NMDA a glutamato que median la actividad fásica motora durante el sueño REM y de los receptores no NMDA que median la atonía muscular y tal cambio puede ser secundario a una degeneración difusa del tallo cerebral (Siegel J.M., 1994). Con la ayuda de la resonancia magnética nuclear (RMN), se ha demostrado que algunos de estos pacientes presentan una lesión en el núcleo tegmental mediorostral y en el tracto tegmento reticular (Culebras y colaboradores 1989). Estos datos apoyan los obtenidos por Jouvét y Delorme en el gato, al provocar tono muscular durante el sueño REM mediante lesiones tegmentales.

C) Actividad Theta hipocámpica: La actividad theta hipocámpica aparece de manera continua en las porciones ventral y dorsal del hipocampo. Jouvét (1962) describió que el septum está involucrado en la generación de dicha actividad, ya que la lesión de esta estructura la suprime durante la vigilia y durante el sueño REM.

D) Movimientos oculares rápidos (MOR):

Los MORs aparecen desde el principio del sueño REM de manera aislada o en salvas, y con una frecuencia de 60-70 movimientos por minuto. Estos movimientos oculares rápidos, tienen su origen a nivel pontino y están regulados de una manera compleja a nivel mesencefálico y en los colículos superiores (Balas, 1964; Jeannerod, 1965; Perenin, 1971).

e) Actividad ponto-genículo-occipital: Jouvét y Michel (1959) encontraron que al registrar la formación reticular durante el sueño REM, aparecen potenciales monofásicos de alto voltaje (200 a 300 micro voltios) y de corta duración (100 milisegundos), que ocurren de manera aislada o en salvas.

Posteriormente se reportó que estos potenciales también pueden registrarse en estructuras de la vía visual, como en el cuerpo geniculado lateral (CGL) (Mikiten y colaboradores 1961) y en la corteza occipital (Michel y colaboradores, 1963; Mouret y colaboradores 1963). Debido a la distribución anatómica de estos potenciales, se les dio el nombre de actividad fásica PGO (Delorme y colaboradores 1965).

Los potenciales PGO no aparecen de manera aleatoria en la vía visual, sino que estos se generan en la región pontina y se propagan a las estructuras visuales (Bizzi y colaboradores 1963). Se piensa que estos potenciales tienen su origen en el tegmento dorsal pontino, a nivel del LC y se propagan desde su origen pontino hacia diferentes estructuras límbicas, como el cíngulo, el hipocampo y la amígdala (AMG) (Calvo y colaboradores 1984). Esto sugiere que la activación fásica de las neuronas límbicas, es la causa de los fenómenos alucinatorios, así como los cambios emocionales que componen a las ensoñaciones. De acuerdo con esta idea está el hecho de que la estimulación eléctrica en el hombre de la AMG, el cíngulo y el hipocampo, provoca todos estos fenómenos y la sensación de estar soñando (Pienfield y colaboradores 1963, Brazier 1966, Fernández Guardiola 1977 y Halgren y colaboradores 1978).

Los avances más notables en la localización de las funciones mentales en el cerebro se deben a los métodos de imágenes cerebrales, tales como la RMN, la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), el registro de la actividad cerebral por medio de la magneto encefalografía. Con la ayuda de estos métodos, es posible determinar los grupos neuronales que se activan en diversas áreas específicas del cerebro en diversas circunstancias. El estudio de los mecanismos implicados en la generación del sueño se ha visto favorecido con el uso de éstos métodos de imágenes. Recientemente Maquet (1996) utilizando la técnica de PET, observó que las neuronas del tálamo, del tegmento pontino y de algunas estructuras del sistema límbico incluyendo a la AMG y el cíngulo, aumentan su actividad durante el sueño REM, a diferencia de lo que acontece en otras fases del sueño. Braun en 1998, demostró que la ocurrencia del sueño REM está asociada con la activación selectiva de la corteza visual y de algunas regiones límbicas y paralímbicas y una marcada disminución de la actividad neuronal de las áreas frontales de asociación. Asimismo, Nofzinger (1997) demostró que hay un aumento en la utilización de la glucosa en el hipotálamo posterior y en la AMG durante el sueño REM.

3.2) Neuroquímica del sueño.

Diversas áreas en el tallo cerebral y en el cerebro anterior basal son importantes para la modulación y la expresión del ciclo sueño / vigilia. Aún cuando las primeras observaciones de los fenómenos bioquímicos fueron hechas hace 40 años, actualmente ha quedado establecido que varios neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas, están involucradas en la modulación del ciclo sueño / vigilia.

Resultaría muy difícil de explicar ciertas características del sueño, tales como sus aspectos clínicos, sus variaciones circadianas, el rebote que ocurre tras su privación o sus mecanismos generadores, exclusivamente en términos puramente electrofisiológicos, por ello es que diversos grupos de investigadores se han dado a la tarea de encontrar factores químicos que den cuenta de tales características.

3.2.1) Serotonina y sueño.

Las células que contienen serotonina (5-HT) están situadas en lo que hoy se conoce como el complejo celular del rafe. Este sistema serotoninérgico del tallo cerebral, está involucrado en varios procesos tales como el sueño, la regulación del estado de ánimo, el apetito, la conducta sexual y el control de impulsos, por lo que hoy en día se ha postulado que probablemente existen alteraciones en éste sistema las cuales explique en parte la fisiopatología de diversas patologías psiquiátricas tales como los trastornos afectivos, los trastornos de ansiedad, los trastornos psicóticos, los desórdenes en la conducta alimenticia, disfunciones sexuales, las parafilias, los trastornos de la personalidad, trastornos del dormir y la conducta suicida (Almeida L. y colaboradores 2000). Asimismo, se ha descrito que los núcleos del rafe contienen una gran variedad de sustancias además de la serotonina, tales como el ácido gama amino butírico, la noradrenalina, las encefalinas, la somatostatina, la sustancia "p" y la colecistocinina entre otras (Villar, 1994).

Jouvet propuso que los núcleos del rafe desempeñan un papel importante en la instalación del sueño. Demostró que una lesión en el núcleo dorsal del rafe (NRD) en el gato, provoca insomnio y que la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), sustancia que inhibe la síntesis de 5-HT, provoca un insomnio prolongado. Con base en estos resultados, este autor propuso que el sueño es regulado por la 5-HT.

En estudios más recientes se ha demostrado que la actividad serotoninérgica cortical y del NRD, se deprimen durante el sueño delta del sueño NREM, y alcanzan sus niveles más bajos durante el sueño REM, mientras que durante la vigilia alcanzan sus niveles más elevados (Cespuglio y colaboradores 1981).

Con base en estos resultados, Jouvet (1984 a y b) propuso que durante el estado de vigilia el NRD, a través de sus conexiones con los núcleos hipotalámicos ventriculares, participa en la generación de un factor humoral inductor del sueño.

Lo anterior pone en evidencia que desde hace muchos años se sabe que la serotonina desempeña un papel importante en la modulación del sueño, sin embargo, aún hoy en día es controversial el mecanismo y los sitios específicos, en los cuales la serotonina ejerce su efecto modulador del sueño. Los primeros estudios sugirieron que la serotonina es necesaria para iniciar y mantener el sueño, pero se le asignó un papel permisivo más que productivo en la expresión del sueño.

Experimentos recientes de micro diálisis han aportado evidencia de que el nivel de serotonina es alto durante la vigilia en la mayoría de las regiones corticales y subcorticales que reciben proyecciones serotoninérgicas que provienen del tallo cerebral. El nivel extracelular de serotonina es consistente con el patrón de descarga del NDR el cual se muestra más activo durante la vigilia seguido de una disminución durante el sueño de ondas lentas hasta su silencio eléctrico durante el sueño REM.

Esto sugiere que durante la vigilia, la serotonina complementa la acción de la noradrenalina y de la acetil colina para promover la activación cortical y la inhibición de las neuronas "REM-on" en el tallo cerebral. De esta manera, la serotonina juega un papel inhibitorio sobre el sueño REM. La aparente inconsistencia entre el papel inhibitorio y facilitador del sueño desempeñado por la serotonina, puede tener dos explicaciones. Por un lado, la modulación serotoninérgica sobre el ciclo sueño / vigilia tiene lugar a través de una diversa y compleja interacción post sináptica los cuales median respuestas diferentes o aún opuestas. ; por otro lado, el alcance de un estado conductual específico depende de una compleja interacción entre la serotonina y otros sistemas de neurotransmisión (Portas CH. , Bjorvatn, Ursin R, 2000).

En conclusión, podemos decir que los mecanismos serotoninérgicos de instalación del sueño se inician durante la vigilia, probablemente varios minutos antes de que aparezcan los signos conductuales y poligráficos que lo caracterizan.

3.2.2) *Acetilcolina y sueño.*

Uno de los neurotransmisores que está más involucrado con la generación del sueño, específicamente con el sueño REM, es la acetilcolina. Hernández Peón en 1965 demostró que la estimulación de diversas zonas del sistema límbico mediante la liberación local de cristales de acetilcolina y carbamil-colina, era capaz de inducir el sueño. Concluyó que en el cerebro existe un sistema inductor de sueño, compuesto por una porción descendente localizada en el sistema límbico y en mesencéfalo, que recibe vías procedentes de la corteza cerebral y posiblemente desde el tálamo, y una porción ascendente, que se origina en la médula espinal y que recorre el bulbo raquídeo y el puente. Ambos sistemas al ser activados por la acetilcolina, producirían una inhibición directa del sistema reticular activador ascendente, responsable de la vigilia. Jouvet a través de sus experimentos con animales, demostró que el sueño REM podía bloquearse con agentes anticolinérgicos (atropina), y aumentarse con neostigmina, sustancia que inhibe la acción de la enzima acetilcolinesterasa, la cual metaboliza la acetilcolina en la hendidura sináptica (Jouvet 1962).

La aplicación del agonista colinérgico carbacol, directamente en los núcleos peri-LC- α , en el LC- α , así como en el campo tegmental magnocelular, provoca la aparición de episodios prolongados de sueño REM, cuya latencia de aparición es de entre 5 a 7 minutos (Vivaldi y colaboradores 1980, Baghdoyan y colaboradores 1984, Vanni-Mercier y colaboradores 1989, Yamamoto y colaboradores 1990a, Yamamoto y colaboradores 1990b, Vanni-Mercier y colaboradores 1991). Sin embargo las zonas colinoceptivas más sensibles para la inducción del sueño REM por la aplicación de carbacol (Baghdoyan y colaboradores 1984, Vanni-Mercier y colaboradores 1989, Yamamoto y colaboradores 1990a, Yamamoto y colaboradores 1990b), carecen de células colinérgicas (Shiromani y colaboradores 1988). Esto provocó que diversos autores se sospecharan que los impulsos colinérgicos necesarios para la inducción del sueño REM, tienen su origen en la región PBL, donde se ha demostrado la presencia de cúmulos de células colinérgicas (Dolabela y colaboradores 1987, Jones y colaboradores 1987).

Además, es en estas regiones donde se generan los potenciales PGO, los cuales que siempre preceden al sueño REM, y es en donde se originan abundantes proyecciones que terminan en el CTG y el campo tegmental magnocelular (Mitani y colaboradores 1988; Quattrochi y colaboradores 1989).

Existen estructuras prosencefálicas que están relacionadas anatómica y fisiológicamente con la región PBL. Una de ellas es la AMG, la cual, a través de su núcleo central, el cual contiene células colinérgicas, está relacionada anatómica y fisiológicamente con la región PBL, por lo que tiene una función importante en la generación del sueño REM. Calvo y colaboradores en 1996 encontraron que la aplicación de una microinyección de carbacol en el núcleo central amigdalino, provoca un aumento significativo y duradero de los períodos de sueño de ondas lentas y de sueño REM, así como un aumento en la densidad de los potenciales PGO (Simón-Arceo y colaboradores 1997). Estos resultados sugieren que la AMG es una estructura prosencefálica que forma parte de las redes neuronales que regulan los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño REM, donde la acetilcolina juega un papel importante.

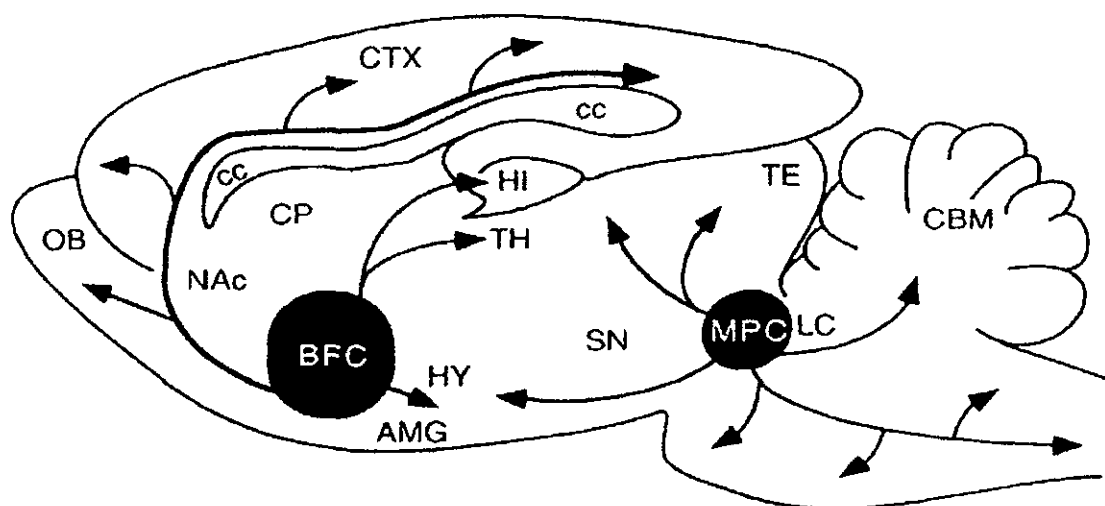


FIGURA 15 : Proyecciones colinérgicas en el cerebro de ratona. La mayoría de las proyecciones de las neuronas colinérgicas están localizadas en el complejo del cerebro anterior basal (BFC) y en el complejo mesopontino. Abreviaturas: AMG, amígdala; BFC, basal forebrain complex; CBM, cerebelo; CC, cuerpo calloso, CP; núcleo caudado y putamen; CTX, neocórtex; HI, hipocampo; HY, hipotálamo; LC, locus coeruleus; MPC, complejo mesopontino; NAc, núcleo accumbens; OB, bulbo olfatorio; PFC, corteza prefrontal; SN, sustancia nigra; TE, tectum; TH, tálamo. Tomado de Tecott L.H; Monoamine Neurotransmitters, In. Kaplan H.I, Sadock B.J, Sadock V.A. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins, 2000,1081-1225.

La acetil colina, y los trastornos afectivos: en el trastorno depresivo mayor se han observado diversas alteraciones en el sueño REM, tales como una disminución de la latencia al primer REM de la noche, aumento en la duración del primer REM de la noche, aumento de la actividad del sueño REM (aumento en el número total de movimientos oculares rápidos durante la noche), aumento en la densidad del sueño REM (definida como la actividad del sueño REM sobre el tiempo total del REM) y un incremento del porcentaje total del sueño REM en el sueño total. Estas alteraciones pueden persistir aún después de que el episodio depresivo mayor haya presentado una remisión clínica completa, sugiriendo así que estas alteraciones son un marcador de rasgo para esta patología. (Benca R.M., 1994). La sensibilidad para detectar pacientes con un trastorno depresivo mayor de la disminución de la latencia para el primer episodio REM de la noche, ha sido ubicada por arriba del 70% y así mismo se han reportado porcentajes de especificidad aún mayores (Somoza E. 1989). No obstante, otros autores han demostrado índices de sensibilidad y especificidad menores, y un ejemplo de ello es que esta alteración en la arquitectura del sueño ha sido observada en pacientes con esquizofrenia, trastorno de personalidad límite, trastornos de la alimentación, trastorno de pánico, trastorno por estrés post- traumático, alcoholismo y trastorno esquizoafectivo. Se ha propuesto que las diferentes definiciones de la latencia al primer sueño REM de la noche, dan cuenta de los diferentes grados de sensibilidad y especificidad reportados en la literatura, sin embargo, análisis discriminativos que han utilizado diversos parámetros del dormir, han tenido un éxito relativo en discriminar pacientes deprimidos de sujetos controles, pacientes con insomnio o pacientes con trastornos por ansiedad (Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. y colaboradores 1979).

Dado que existe una considerable evidencia la cual sugiere que el sueño REM es promovido por la activación colinérgica en la formación reticular pontina y es inhibido por la acción noradrenérgica y serotoninérgica, se ha propuesto que exista un incremento en la neurotransmisión colinérgica o una disminución en la neurotransmisión aminérgica, las cuales dan cuenta de las alteraciones en la arquitectura del sueño propias de diferentes patologías psiquiátricas (Benca R.M., 1994).

3.2.3) *Las catecolaminas y sueño.*

La administración de reserprina, sustancia que disminuye los niveles cerebrales de monoaminas, provoca un estado de insomnio prolongado con abolición de la fase REM de sueño. Este efecto puede revertirse con la aplicación de dopamina, provocando la instalación del sueño REM (Matsumoto y colaboradores 1964). Asimismo, la administración del antihipertensivo alfa-metil-dopa, sustancia que da origen a un falso neurotransmisor (alfa-metil-noradrenalina) el cual desplaza a la noradrenalina de los receptores noradrenérgicos post sinápticos, suprime la aparición del sueño REM (Dusan-Peyrethon y colaboradores 1968b); mientras que la administración de Disulfirm (sustancia que afecta el metabolismo de la noradrenalina), provoca una disminución de esta fase de sueño (Dusan-Peyrethon y colaboradores 1968a). Por otro lado, la relevancia del papel desempeñado por el LC a través de la noradrenalina en la fisiología del sueño de ondas lentas y del sueño REM ha sido ya abordada en párrafos anteriores.

3.2.4) *Péptidos, hormonas y sueño.*

Chastrette y Cespuglio (1990) analizaron el efecto de varios péptidos sobre la organización del sueño de ratas. Estos autores encontraron que la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) provoca un aumento del estado de vigilia, en cambio, la administración de la hormona desacetil-alfa estimulante del melanocito, derivada de la propiomelanocortina (POMC) y de la ACTH, incrementa el número y la duración del sueño REM.

También se ha explorado la participación en la regulación del sueño de la colcistocinina-octapéptido (CCK-8). La aplicación intracerebroventricular de éste péptido, aumenta la cantidad y la duración del sueño REM de manera dosis dependiente (Obal, 1986). En otros estudios, se ha encontrado que la administración del péptido intestinal vaso activo (VIP), que se encuentra distribuido en el núcleo supraquiasmático hipotalámico y en el tallo cerebral, provoca el aumento del sueño de ondas lentas y del REM (Riou y colaboradores 1982).

El péptido corticotrófico del lóbulo intermedio (CLIP) también participa en la regulación del sueño, ya que su aplicación intracerebroventricular, provoca un aumento en el sueño REM (Wetzel y colaboradores 1994). Asimismo se ha descrito que la aplicación de los segmentos terminales de dicho péptido, provoca un aumento en la duración promedio del sueño REM (Wetzel y colaboradores 1997).

También se ha mostrado que el VIP y el CLIP al ser inyectados en el NRD, provocan la aparición de episodios de sueño de ondas lentas y de sueño REM en gatos con insomnio provocado por la PCPA (El Kafi y colaboradores 1995). Con el fin de explicar a través de que mecanismos y sobre que estructura ejercen su influencia estos péptidos, El Kafi en 1994 aplicó diferentes dosis de VIP y CLIP en el NRD. Este autor encontró que al aplicar dosis bajas de VIP y CLIP únicamente se produce el aumento de sueño de ondas lentas, mientras que dosis mayores aumentan tanto el sueño de ondas lentas como el sueño REM. A partir de estos resultados sugirió que el NRD es el blanco donde éstos péptidos expresan sus propiedades hipnogénicas, ya que su aplicación también provoca el aumento en la liberación dendrítica de 5-HT en esta estructura durante ambas fases de sueño.

Se ha demostrado que la aplicación del VIP en regiones pontinas, las cuales contienen neuronas colinérgicas-colinoceptivas, provoca el aumento significativo y duradero del sueño REM en la rata (Bourgin y colaboradores 1997), al igual que el provocado por la aplicación de carbacol en esta región en el gato (Calvo y colaboradores 1992) y en la rata (Bourgin y colaboradores 1995).

Es posible que los péptidos opiáceos, incluyendo la encefalina, la endorfina y la dinorfina, pueden desempeñar un papel importante en la modulación sensorial y la analgesia, las cuales pueden ser factores importantes en el inicio del sueño. Se ha demostrado que la hormona alfa-estimulante de los melanocitos fomenta la aparición del sueño de ondas lentas (Chastrette N. y colaboradores 1985).

La somatostatina inyectada directamente en el tercer ventrículo produce analgesia, acinesia y depresión de la actividad del electroencefalograma (E.E.G.). Aunque distribuida en múltiples sistemas en el cerebro, las neuronas que contienen somatostatina se encuentran en los núcleos del rafe y del tracto solitario (Johansson O. y colaboradores 1984) y también se localizan en las ínter neuronas corticales que contienen GABA.

De manera similar al GABA, la somatostatina posee efectos inhibitorios y reduce las crisis inducidas por estriquina (Renaud L.P. y colaboradores 1975). Es probable que éste péptido desempeñe algún papel importante para la instalación, facilitación y mantenimiento del sueño.

Otras sustancias tales como la adenosina, la prostaglandina D2 y la uridina , se encuentran en el LCE y pueden inducir el sueño. Existen otras sustancias en la sangre que facilitan la aparición del sueño. Tal es el caso de la insulina , la bombesina , el péptido muramil , la interleucina 1 y el péptido inductor del sueño de ondas lentas. Por otro lado, las hormonas como la prolactina , la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales, pueden facilitar el inicio y el mantenimiento del sueño (Jones B.E.,1994).

En conclusión, estos hallazgos confirman la participación de diversos péptidos en la regulación del sueño, e indican que no existe una sustancia única responsable del sueño y que la exploración futura de la interacción de mecanismos complejos controlados por sustancias inhibitoras y excitatorias, es la clave para descifrar la regulación del sueño.

3.3.5) El ácido gamma amino butírico y el sueño.

Actualmente se considera que el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma amino butírico (GABA) juega un papel importante en la generación del sueño, dado que sustancias tales como las benzodiazepinas , los barbitúricos, el solpidem y la zopiclona, las cuales se unen a los receptores GABA, aumentan la acción postsináptica de éste neurotransmisor produciendo sedación. Drogas que aumentan los niveles de GABA en el cerebro por medio de la inhibición de su catabolismo por la enzima GABA transaminasa, incrementan significativamente el sueño de ondas lentas. Las neuronas del núcleo reticular talámico que generan los husos de sueño talámo-corticales contienen GABA y ejercen un control inhibitorio sobre las neuronas de proyección talámo-corticales. Las neuronas que sintetizan GABA y que están localizadas en el hipotálamo y en el cerebro anterior basal, tienen proyecciones que se extienden hacia la corteza cerebral. Es posible que estas neuronas correspondan a las células activas durante el sueño registradas en estas regiones (Detari L. y colaboradores 1987), (Szymusiak R. y colaboradores 1986).

Se ha demostrado que las ínter neuronas de la corteza cerebral que contienen GABA presentan un elevado estado de actividad durante el sueño de ondas lentas (Steriade M., 1976).

Nitz y colaboradores en 1996 por medio de la utilización de micro diálisis, demostraron que hay un aumento en la liberación de GABA en el hipotálamo posterior durante el sueño de ondas lentas, lo que sugiere que esta liberación provoca la inhibición de las neuronas de dicha estructura durante la vigilia y el sueño REM, dando lugar a la instalación del sueño de ondas lentas. Se ha demostrado que las neuronas del LC disminuyen su frecuencia de disparo durante el sueño REM. Recientemente, Kaur y colaboradores (1997), propusieron que el cese de la actividad neuronal del LC durante la fase REM se debe al efecto del GABA y que su acción está mediada por el receptor GABA tipo A. La aplicación de agonistas gabaérgicos (musimol) en el NRD provoca un aumento del sueño REM y la inyección de picrotoxina (antagonista gabaérgico) lo bloquea. (Nitz y colaboradores 1997). Estos resultados implican que la liberación del GABA es necesaria para la generación del sueño REM, ya que podría estar modulando la frecuencia de disparo de las neuronas serotoninérgicas del NRD durante el sueño REM, la cual se encuentra disminuida en comparación con su frecuencia de disparo durante la vigilia y el sueño de ondas lentas.

En conclusión, es probable que todas las sustancias que se han mencionado anteriormente intervengan en mayor o menor proporción en la integración del sueño y que los mecanismos del sueño involucran a los neurotransmisores más conocidos del cerebro; sin embargo, el conocer estas sustancias no es suficiente para conocer completamente cuáles son los mecanismos responsables del ciclo sueño / vigilia y de cada una de sus fases, así como sus alteraciones en los trastornos del dormir o en diversas patologías psiquiátricas.

En la siguiente figura se muestra un esquema que resume las principales áreas anatómicas responsables del sueño.

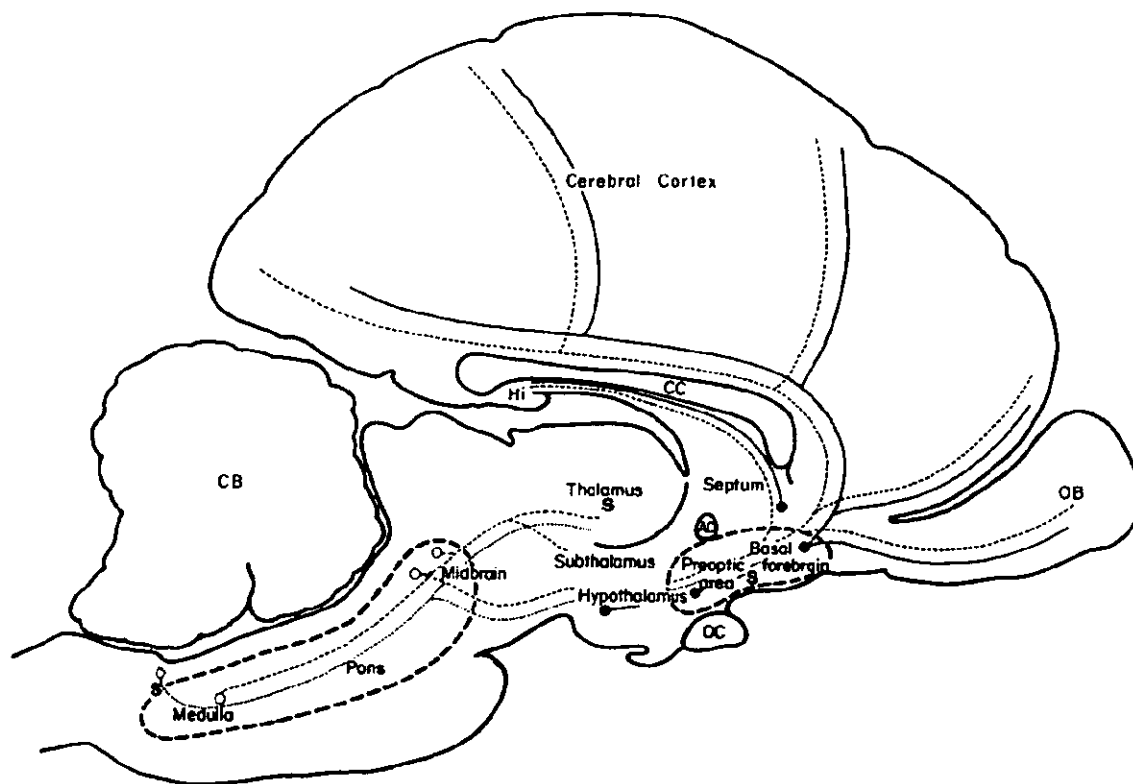


Figura 15: Mecanismos que generan el sueño de ondas lentas. Esquema de un corte sagital paramediano (S-1.0 mm de la línea media) de un cerebro de gato en el que se representan los sistemas neuronales implicados en la generación y mantenimiento del sueño de ondas lentas. Las áreas marcadas con líneas entrecortadas representan las regiones del tallo cerebral (núcleos del rafe) y el cerebro anterior basal (hipotálamo anterior, región preóptica, cerebro anterior basal). Lesiones en estas áreas están asociadas a una disminución crónica o pérdida absoluta del sueño de ondas lentas. Los puntos marcados con la letra "S" (sueño de ondas lentas) indican las regiones donde la estimulación eléctrica de baja frecuencia, produce sincronía cortical, inducción del sueño y son además, en donde las neuronas muestran un mayor porcentaje de actividad espontánea durante el sueño de ondas lentas que durante el estado de vigilia. Estas áreas incluyen el núcleo del tracto solitario, núcleos talámicos inespecíficos, hipotálamo anterior, región preóptica y cerebro anterior basal. El símbolo en forma de diamante representa las neuronas del núcleo del tracto solitario y el tegmento adyacente implicados en la regulación del sueño de ondas lentas, las cuales se proyectan (líneas entrecortadas) hacia el sistema límbico. Los círculos abiertos representan neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe las cuales facilitan el inicio del sueño de ondas lentas, las cuales se proyectan hacia el tegmento rostral, tálamo, subtálamo, hipotálamo y el cerebro anterior basal y también desde el mesencéfalo hasta la corteza cerebral y el hipocampo. Los círculos sólidos representan las neuronas que contienen ácido gama amino butírico (GABA) del hipotálamo y del septum. Las cuales se proyectan (líneas sólidas) ampliamente a la corteza cerebral y al hipocampo. Las neuronas que contienen GABA se encuentran también en la corteza cerebral, en donde se muestran particularmente activas durante el sueño de ondas lentas. Aunque no se muestran en el esquema, existen otros sistemas de neurotransmisión implicados en la generación del sueño de ondas lentas. Tal es el caso de las neuronas que contienen adenosina en el hipotálamo.

Así mismo múltiples péptidos, tales como los opioides, la hormona alfa estimulante del melanocito y la somatostatina, pueden estar involucrados en la generación del sueño de ondas lentas. Abreviaturas: AC, comisura anterior; CB, cerebelo; CC, cuerpo calloso; Hi, hipocampo; OB, bulbo olfatorio; OC, quiasma óptico. S, sueño. Tomado de Jones B.E. Basic Mechanisms of Sleep-Wake States In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994: 145-161.

3.3) estructuras anatómicas y factores químicos responsables de la vigilia.

El estado de despierto es iniciado y reforzado por el ingreso de sensaciones somáticas, viscerales y especiales, las cuales son transmitidas hacia la corteza a través de la formación reticular. Las estructuras anatómicas asociadas con la generación del estado de vigilia se encuentran en el tallo cerebral y pertenecen al sistema reticular activador ascendente, y están específicamente localizadas en la formación oral pontina y la formación reticular mesencefálica. Los núcleos talámicos intra laminares y de la línea media, el hipotálamo, el subtálamo posterior el cerebro anterior basal (sustancia innominada, núcleo de la banda diagonal y septum) reciben aferencias desde la formación reticular del tallo cerebral y envían eferencias hacia la corteza cerebral y el hipocampo, completándose así el sistema activador ascendente.

Las neuronas noradrenérgicas localizadas en el tallo cerebral bajo y en el locus coeruleus están involucradas en la activación cortical y se proyectan difusamente hacia la corteza cerebral y estaciones subcorticales. Las neuronas de la sustancia negra y de la región tegmental ventral, contienen dopamina y están implicadas en los procesos de actividad conductual y respuesta al medio, y se proyectan hacia los núcleos de la base y a la corteza frontal. Las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal, se proyectan hacia la corteza y el hipocampo. Estas neuronas ejercen una influencia facilitadora tónica sobre la transmisión y actividad del cerebro para promover la activación cortical y la vigilia. (Jones B.E., 1994).

La inyección intra ventricular de histamina favorece el estado de vigilia (Monnier M. y colaboradores 1970). Las neuronas histaminérgicas que se encuentran en el hipotálamo posterior, reciben aferencias de la formación reticular y se proyectan hacia la corteza cerebral. Estas neuronas presentan actividad en asociación con la activación cortical y la vigilia.

El glutamato es liberado desde la corteza cerebral en grandes cantidades en asociación con la activación cortical durante la vigilia o cuando se estimula la formación reticular mesencefálica (Jasper H.H. y colaboradores 1965). Se presume la existencia de factores promotores del estado de despierto en el líquido cerebroespinal, dado que la inyección intra ventricular del líquido cerebroespinal (LCE) proveniente de animales en estado de despierto, produce actividad y vigilia en los animales receptores. Entre estos factores se pueden mencionar a la sustancia P, hormonas liberadoras de la corticotropina y de la tirotrófina, y al péptido intestinal vaso activo. (Sach J. y colaboradores 1976).

Existen también factores sanguíneos que promueven el estado de vigilia. La epinefrina causa desincronización cortical al ser inyectada a un animal dormido (Bonvallet M. y colaboradores 1954). La norepinefrina puede actuar sobre órganos circumventriculares fuera de la barrera hematoencefálica tales como el área postrema, la eminencia media y en el hipotálamo, todas ellas regiones importantes para la regulación neuroendocrina, autonómica y del ciclo sueño-vigilia. Así mismo, la histamina, la corticotropina y la tirotrifina pueden promover el estado de despierto, y los glucocorticoides pueden inducir activación cortical en condiciones de estrés. (Jones B.E., 1994).

En conclusión: Así como existe una compleja interacción entre estructuras anatómicas y sustancias químicas para producir el sueño, éste concepto es también aplicable al estado de vigilia. Los autores del presente trabajo, opinamos que el insomnio es probablemente un trastorno primario de la vigilia que no permite la libre expresión del sueño o, alternativamente, es producto de una alteración fisiopatología compleja que involucra tanto a los mecanismos neurobiológicos responsables de estos dos estados conductuales.

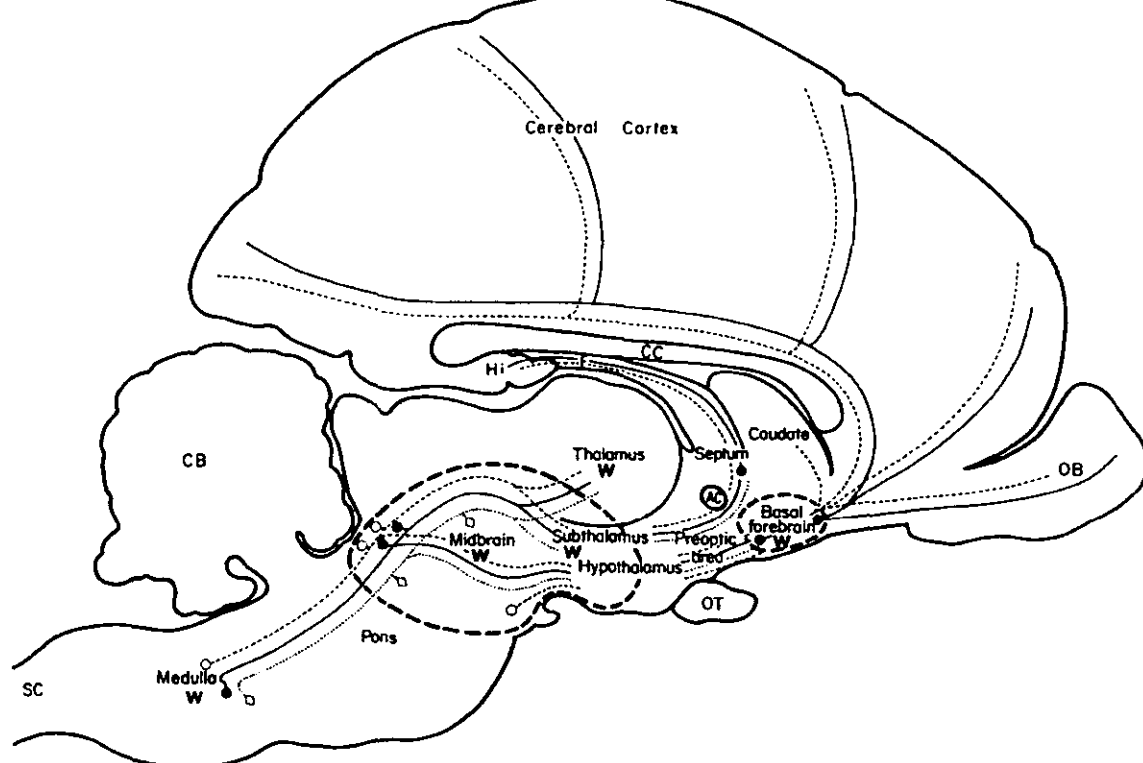


Figura 17: Mecanismos que generan el estado de alerta. Esquema de un corte sagital (S-2.5mm de la línea media) de un cerebro de gato que representa los sistemas neuronales implicados en la generación y mantenimiento de la vigilia. Las áreas señaladas con líneas entrecortadas, representan las regiones en el tallo cerebral (formación reticular oral pontina y mesencefálica), el diencefalo caudal (hipotálamo posterior, subtálamo y tálamo ventral) y en la región anterior basal, lugares en los cuales lesiones producen un decremento crónico o una pérdida de la activación cortical y pérdida del estado de vigilia. Los puntos marcados con la letra "W" (wake) indican las regiones en donde la estimulación eléctrica produce activación cortical y vigilia. Además, estas regiones manifiestan una alta actividad espontánea durante el estado de despierto, mucho mayor que durante el sueño de ondas lentas. Estas áreas incluyen la formación reticular ventral medular, central pontina y mesencefálica; los núcleos talámicos ventrales, intra laminares y de la línea media; el subtálamo e hipotálamo posterior y el cerebro anterior basal). Los símbolos en forma de diamante representan los núcleos de la formación reticular; las líneas entrecortadas representan las proyecciones ascendentes que se dirigen hacia la corteza cerebral las cuales prosiguen por dos rutas principales. La ruta dorsal termina en los núcleos talámicos inespecíficos, los cuales a su vez se proyectan ampliamente hacia la corteza cerebral. La ruta ventral pasa a través del subtálamo y el hipotálamo posterior y continúa hacia el cerebro anterior basal y el septum, de donde se proyectan ampliamente hacia el hipocampo y la corteza cerebral. Los círculos abiertos representan a las neuronas catecolaminérgicas del tallo cerebral y el locus coeruleus, las cuales contienen norepinefrina, y de la sustancia nigra y del área tegmental ventral, las cuales contienen dopamina. Las neuronas que contienen norepinefrina están implicadas de activación cortical y se proyectan directa y difusamente hacia la corteza cerebral así como a estaciones de relevo subcorticales (tálamo). Las neuronas dopaminérgicas están implicadas principalmente con la actividad y se proyectan profusamente hacia los núcleos basales y hacia la corteza cerebral del lóbulo frontal. Los círculos cerrados, representan a las neuronas que contienen acetilcolina de la formación reticular del tallo cerebral (incluyendo los núcleos laterodorsal y pedunculopontinos tegmentales) y al cerebro anterior basal (sustancia innominada, núcleo de la banda diagonal, y el septum). Las neuronas colinérgicas están implicadas en la activación cortical y desde el tallo cerebral (líneas continuas) se proyectan al tálamo, subtálamo, hipotálamo, cerebro anterior basal y septum. Las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal se proyectan (líneas continuas), hacia la corteza cerebral y el hipocampo. A pesar de no estar incluidas en la figura, existen otros sistemas que intervienen en la generación del estado de vigilia. Dichos sistemas incluyen a las neuronas que contienen histamina localizadas en el hipotálamo posterior, las cuales también se proyectan directamente hacia la corteza cerebral. Las neuronas que contienen glutamina se encuentran localizadas en estructuras subcorticales y en la misma corteza cerebral, y también están implicadas en la activación cortical y la generación del estado de vigilia. Múltiples péptidos como la sustancia P, factor liberador de la corticotropina (CRF), factor liberador de la tirotrina (TRF) y el péptido intestinal vaso activo (VIP), están involucradas en la generación del estado de vigilia y se encuentran localizadas en los mismos sitios en donde se encuentran la acetilcolina y la norepinefrina.

Abreviaturas: AC, comisura anterior; CB, cerebelo; CC, cuerpo caloso; F, fórnix; Hi, hipocampo; OB, bulbo olfatorio; OT, tracto óptico; SC, spinal cord; W, vigilia Tomado de Jones B.E. Basic Mechanisms of Sleep-Wake States In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia Saunders, 1994: 145-161.

4.) MELATONINA Y SUEÑO:

La hormona más relacionada a la regulación los ciclos circadianos es la melatonina. En vista de la liga íntima entre la melatonina y el sistema circadiano endógeno y dada la importancia capital del marcapasos circadiano en la regulación del sueño, es razonable evaluar a esta hormona en el contexto de los aspectos circadianos de la regulación del sueño. Diversos estudios han evaluado la asociación entre la secreción de melatonina con el inicio del sueño, la consolidación del sueño, la estructura del sueño y el E.E.G. durante el sueño.

La propensión para el inicio del sueño tiene un patrón circadiano. Dicha propensión es mínima cuando el ciclo circadiano de la temperatura corporal alcanza su cresta entre las 20:00 y 22:00 horas. Tras el nadir de la propensión del sueño, éste comienza un incremento súbito y rápido hasta alcanzar su cresta, la cual concuerda con el nadir de la temperatura corporal, alrededor de las 05:54 horas (± 1.16). Diferentes autores han observado una relación temporal entre el inicio de la secreción de melatonina y la propensión para el inicio del sueño (Dijk D.J y colaboradores, 1997).

Tzischinsky O. y colaboradores en 1993 demostraron una asociación temporal entre el inicio del periodo de somnolencia nocturno ("sleep gate") 23:34 hr. ± 2.39 y el inicio de la secreción nocturna de 6-sulfatoximelatonina urinaria (22:45 hr. ± 2.38) ($r = 0.66, p < 0.001$) en 22 sujetos sanos. Los autores proponen que la secreción de la hormona inicia una cascada de eventos que culminan en la activación de los mecanismos responsables del control del sueño. El ritmo circadiano de la consolidación del sueño alcanza su cresta poco después de que el ritmo circadiano de la temperatura corporal ha alcanzado su valor mínimo, a partir de aquí, inicia su declinación gradual hasta alcanzar su nadir cerca del máximo de temperatura corporal. La consolidación del sueño exhibe una estrecha asociación con el ritmo endógeno de la secreción de melatonina (Dijk D.J. y colaboradores 1995).

El ritmo circadiano del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) presenta su cresta una o dos horas después del nadir de la temperatura corporal, en tanto que el sueño no-MOR, sigue un patrón circadiano muy similar al ritmo de la temperatura corporal. Aunque el sueño MOR no presenta una clara relación con el ciclo circadiano de secreción de melatonina, el sueño no-MOR, al igual que la temperatura corporal, muestran una clara relación con el ciclo circadiano de secreción de melatonina (Dijk DJ, y colaboradores 1997).

Por otro lado, el sueño de ondas lentas está estrechamente asociado al ritmo circadiano de secreción de melatonina, mientras que la regulación circadiana endógena de los husos de sueño, se encuentra ligeramente avanzada con respecto al ritmo de secreción de melatonina (Dijk D.J. y colaboradores 1995). Estas evidencias sugieren que la melatonina posee efectos directos sobre los mecanismos reguladores del sueño y que esta hormona puede ser parte de las vías a través de las cuales el marcapasos endógeno dirige el ciclo circadiano de la propensión y la consolidación del sueño.

Existen otros mecanismos por medio de los cuales la melatonina puede ejercer una influencia sobre el ciclo sueño-vigila. Algunos autores han sugerido que la disminución de la temperatura corporal producida por la melatonina subyace a su efecto promotor del sueño.

Dollins y colaboradores en 1994, encontraron que dosis de melatonina de 0.1, 0.3, 1.0 mg y 10 mg, administradas por vía oral a las 11:45 horas, disminuyeron significativamente la temperatura corporal en comparación con el placebo (-0.21 F, $p < 0.001$). También observaron una disminución en la latencia para el inicio del sueño (-9.46 minutos $p < 0.001$) y en la duración del sueño (± 10.20 min., $p < 0.001$). (Dollins A.B, 1994).

Ried y colaboradores en 1996 compararon el efecto producido por 5 mg de melatonina y el placebo sobre la temperatura corporal y sobre la latencia para el inicio del sueño en 16 voluntarios jóvenes y sanos. La melatonina fue administrada a las 14:00 horas. El promedio de temperatura corporal a las 17:00 horas fue de 37.1°C con el placebo y de 36.82°C con la melatonina. El promedio de reducción máxima de la temperatura corporal fue de $0.31 \pm 0.20^{\circ}\text{C}$ el cual se presentó 160 ± 65 minutos tras la administración de melatonina. La mayor diferencia entre la melatonina y el placebo en la latencia para el inicio de la fase 1 y para la fase 2, se observó a las 15:00 horas.

En éste momento el promedio de la latencia para el inicio de la fase 1 fue de 12.5 minutos con placebo y de 5.5 minutos con la melatonina. Para la fase 2 los valores fueron de 15.5 minutos y 9.5 minutos respectivamente. A las 19:00 horas no se observaron diferencias significativas con el placebo. Los autores concluyen que la disminución de la temperatura corporal se acompañó de una reducción en la latencia para el inicio del sueño y que esto sugiere que el efecto hipnótico de la hormona está mediado por la reducción de la temperatura corporal (Reid K. y colaboradores 1996).

En contraste, otros autores han demostrado que mientras la melatonina reduce la temperatura corporal durante la noche, la hipotermia no se relacionó con el incremento en la propensión al sueño. (Sack L. y colaboradores 1997a). Se necesitan de más estudios para establecer asociaciones causales entre la disminución de la temperatura corporal y la propensión al sueño inducidos por la melatonina. Otro mecanismo alternativo es que la melatonina promueve el sueño puede ser a través su interacción con el canal cloro asociado al GABA (Golombek D.A. y colaboradores 1996), sin embargo, Nave y colaboradores en 1996, demostraron que el flumazenil, un antagonista de los receptores de benzodiazepinas, no bloquea los efectos hipnóticos ni hipotérmicos inducidos por la melatonina.

Actualmente no se conoce un mecanismo neurobiológico preciso que explique los efectos hipnóticos producidos por la melatonina. Fútilmente, la melatonina no es soporífica en la mayoría de las especies de roedores estudiadas en el laboratorio, lo que ha obstaculizado los esfuerzos de la investigación básica. De aquí nace la necesidad de establecer nuevas hipótesis sobre los plausibles mecanismos a través de las cuales la melatonina produce sus efectos hipnóticos en los humanos. Sack R.L. y colaboradores en 1997b propusieron que los efectos soporíficos de la melatonina se explican con parsimonia, dada su acción sobre el núcleo supraquiasmático hipotalámico (N.S.Q.).

Existen dos mecanismos probables: 1) cambio de fase del marcapasos circadiano en el N.S.Q. y/o 2) atenuación de los dispositivos dependientes del N.S.Q. que promueven y mantienen la activación cortical y conductual.

Se presume que ambos efectos están relacionados al papel fisiológico de la melatonina, y por lo tanto, sólo es aplicable a dosis que produzcan niveles séricos dentro del rango fisiológico. El momento de la producción de melatonina es controlado por el marcapasos circadiano localizado en el N.S.Q., el cual está sincronizado con el ciclo luz-oscuridad a través del tracto retinohipotalámico. La melatonina a su vez estimula los receptores ubicados en el N.S.Q. lo que da lugar a un circuito de retro alimentación negativa el cual es responsable del cambio de fase y/o de la atenuación de los mecanismos de alerta dependientes de éste núcleo hipotalámico. La literatura emanada de los resultados obtenidos en los estudios realizados en animales, apoya el concepto de que la melatonina es una hormona “crono biótica”, capaz de alterar ritmos. Redman J. y colaboradores en 1983, demostraron que la inyección cotidiana de melatonina produce un avance de fase suficiente para sincronizar varios ritmos circadianos endógenos en la rata y en el ratón.

Gillette M.U. y colaboradores 1996, demostraron en estudios *in vitro* realizados con cortes de hipotálamo, que la melatonina es capaz de producir un avance de fase de los ritmos de disparo neuronales en el N.S.Q. de la rata. Sack R.L. y colaboradores en 1987 y 1991, reportaron un cambio de fase en personas ciegas con ritmos endógenos de secreción de melatonina libres o no sincronizados (“free-running”). Lewy A.J. y colaboradores en 1992 publicaron una curva fase-respuesta completa con la administración de dosis fisiológicas de melatonina (0.5 mg) en personas vendadas, en las cuales la hormona produjo un avance de fase cuando la melatonina se administró tarde en el día subjetivo, por el contrario, la hormona produjo un retraso de fase cuando se administró temprano en el día subjetivo.

De las publicaciones sobre el tema en la literatura internacional se puede inferir que existe evidencia suficiente de que la melatonina puede producir un cambio de fase en el ritmo circadiano sueño-vigilia y de que la corrección de una relación anormal entre el ritmo de propensión al sueño y el horario para dormir pueden mejorar el sueño. Por ejemplo, Sack R.L. y colaboradores en 1987 y en 1991, reportaron que la melatonina produjo un avance de fase en sujetos ciegos así como una mejoría del dormir. Algunos grupos de investigación han reportado beneficios con la administración de melatonina en pacientes con el síndrome de fase retardada del dormir (Tzischinsky O. y colaboradores 1993) & (Dahlitz M. y colaboradores 1991).

Sack R.L. y colaboradores en 1995 reportaron el beneficio en el dormir de trabajadores con cambio de turnos de trabajo (“Shift work”), en los cuales se produjo un cambio de fase en respuesta a la administración de melatonina. De esta forma, la evidencia empírica indica que la melatonina puede inducir un cambio de fase en los ritmos circadianos, y que una sincronización óptima entre la fase circadiana de propensión al sueño con el horario deseado para dormir, es un ingrediente crítico para la producción de un dormir satisfactorio.

Una hipótesis alternativa que explique los efectos hipnóticos inducidos por la melatonina, sugiere que la hormona atenúa los mecanismos responsables de la activación cortical y conductual en momentos particulares del ciclo circadiano del sueño y la vigilia. Tales mecanismos son dependientes del N.S.Q. hipotalámico. Por otro lado Edgar D.M. y cols en 1993 demostraron la existencia de un mecanismo de alerta dependiente del N.S.Q. por medio de lesiones producidas en éste núcleo en simios squirrel, y propusieron que el ciclo sueño- vigilia resulta de una interacción antagónica entre el mecanismo de alerta del N.S.Q. y los mecanismos inductores del sueño.

Esto es consistente con los descubrimientos de Reppert & Weaver en 1995, los cuales indican que la activación de los receptores de melatonina tipo 1a por la melatonina en cortes de tejido hipotalámico, induce una inhibición de la actividad neuronal del N.S.Q. en ratones.

Este sistema de alerta dependiente del N.S.Q. alcanza sus niveles máximos de actividad entre las 20:00 y 22:00 horas dando lugar a lo que se conoce como “la zona prohibida para el sueño” o la zona de mantenimiento de la vigilia (Lavie P. y colaboradores, 1986 & Strogatz S.H. y colaboradores 1987). A medida que la noche avanza, se produce un decremento de la señal de alerta del sistema activador dependiente del N.S.Q., en éste momento, los mecanismos productores de sueño no encuentran más oposición y se produce somnolencia. De acuerdo a esta hipótesis la melatonina no genera propensión al sueño, solo lo libera permitiendo su expresión (Sack R. L. 1997a).

Por último, dada la relevancia del circuito serotoninérgico, la serotonina y el hipotálamo anterior (área preóptica), para la inducción del sueño de ondas lentas, es útil revisar la relación que guarda el sistema serotoninérgico con la melatonina.

Míguez J.M. y colaboradores en 1996 inyectaron 500 µg/kg de melatonina por vía subcutánea a ratas macho y encontraron que la hormona indujo un incremento agudo de los niveles de serotonina en la área preóptica anterior del hipotálamo (+25%) y en las áreas hipotalámicas mediales (+32%), ambas estadísticamente significativas comparadas con el control ($p < 0.05$). También indujo un aumento del 24% en la concentración del ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA) en el hipotálamo medial. Esto sugiere un mecanismo alterno por el cual la melatonina se relaciona con la propensión al sueño.

5) INSOMNIO:

No obstante que es la queja del dormir más frecuente, el insomnio continua generando diversas controversias en lo que se refiere a su conceptualización, clasificación, evaluación y tratamiento.

5.1) Definición: Es la queja subjetiva de que el sueño es difícil de iniciar o de mantener o de que éste es inadecuado y no reparador, que se acompaña de alteraciones en alguna función diurna, tales como fatiga, alteración del estado de ánimo, deterioro significativo en el desempeño de las actividades cotidianas (Costa E.S., Sartorius N., Roth T. , 1996).

Habitualmente el insomnio se clasifica en insomnio inicial, insomnio de mantenimiento e insomnio terminal y puede ser transitorio, de corta duración o crónico.

5.2) Epidemiología: En el año de 1983 el Instituto Nacional de Salud Mental de los estados Unidos de Norte América (NIMH) realizó la conferencia sobre desarrollo y consenso sobre el insomnio (A Consensus Development Conference) donde se obtuvieron dos conclusiones capitales, Primera: el 35% de una muestra representativa de la población general en norte América, reportó haber padecido insomnio durante el año previo y la mitad de éste grupo (17%), califico su problema como severo (Mellinger G.D. y colaboradores 1985). Segunda: el insomnio no es una enfermedad o entidad nosológica determinada, es un síntoma de un padecimiento específico.

Téllez y colaboradores en 1995 realizaron un estudio epidemiológico en la zona urbana de Monterrey Nuevo León. La muestra comprendió 1000 sujetos a quienes se les aplicó un cuestionario que incluía preguntas acerca de síntomas, hábitos del dormir y consumo de hipnóticos y estimulantes. El 36.1% de los entrevistados reportaron el síntoma de insomnio, de ellos, el 16.4% reportó su problema como severo y el 67.5% tenía más de un año con éste problema.

5.3)Complicaciones: La morbilidad asociada al insomnio cae dentro de tres categorías : problemas asociados con fatiga, problemas psiquiátricos y uso de tratamientos peligrosos e inefectivos. Individuos con insomnio crónico reportan mayor frecuencia de accidentes, menor rendimiento en sus tareas cotidianas y alteraciones de la memoria y de la concentración. El estudio de la "E.C.A." (Epidemiological Catchement Area) del NIMH incluyó una fase de seguimiento de 4 años la cual reveló que el insomnio incrementaba el riesgo de sufrir un episodio depresivo mayor (Ford y colaboradores 1989).

Ustun y colaboradores en 1995 realizaron un estudio que también demostró la asociación entre insomnio y trastornos psiquiátricos. Del total de pacientes con queja de insomnio, 51% tuvieron un trastorno mental bien identificado según los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la OMS en su décima edición (C.I.E. 10). La depresión, la ansiedad y el consumo de alcohol, fueron los más trastornos más frecuentemente relacionados con el insomnio. Además de la morbilidad asociada al insomnio, las repercusiones psicosociales, el costo económico y el uso de agentes psicotrópicos como hipnóticos (Ej. alcohol o benzodiazepinas) agravan el problema del paciente insomne, de aquí la importancia del estudio de tratamientos alternativos efectivos y seguros para el tratamiento de éste síntoma. (Costa E.S., Sartorius N., Roth T., 1996).

5.4) Clasificación: La clasificación internacional de los trastornos del dormir (C.I.T.D.) publicada por la Academia Americana de los Trastornos del Dormir, en el año de 1990 (Thorpy MJ. 1990) incluye las siguientes entidades clínicas cuyo síntoma puede ser el insomnio: insomnio psicofisiológico, estado de mala percepción del dormir, insomnio idiopático, síndrome de apnea central durante el sueño, trastorno por movimientos periódicos de las piernas, síndrome de las piernas inquietas, higiene del sueño deficiente, trastornos del sueño secundarios a ambientes poco propicios para el dormir, insomnio por altitud, trastorno del sueño por reacción de ajuste, insomnio por alergia a alimentos, trastornos del ciclo circadiano, insomnio secundario a causa médica, insomnio secundario a trastornos psiquiátricos, insomnio secundario al uso de sustancias psicoactivas e insomnio fatal familiar. Es una clasificación descriptiva y asume la probable etiología del insomnio, poniendo de manifiesto el origen multifactorial que provoca el síntoma.

Para la clasificación internacional de los trastornos del dormir, el síntoma de insomnio es la característica principal del insomnio psicofisiológico, y éste no ocurre exclusivamente en el contexto de otro trastorno del dormir o patología psiquiátrica, médica, ni resulta de trastornos del ciclo circadiano o al consumo de sustancias. De acuerdo con la clasificación internacional de los trastornos del dormir, para hacer el diagnóstico correcto de insomnio psicofisiológico el paciente debe de evidenciar dificultades verdaderas para dormir, las cuales producen un deterioro significativo en el desempeño diurno del sujeto. Si se evalúa a estos enfermos en el laboratorio de sueño, quedará de manifiesto una latencia incrementada para el inicio del sueño, una eficiencia del dormir reducida y un aumento en la duración y número de despertares nocturnos.

El componente “aprendido” se recoge a través de la historia clínica e involucra alguno de los siguientes criterios: preocupación importante por la incapacidad de iniciar o de mantener el sueño en la ausencia de angustia excesiva relacionada con otros dominios de la vida del paciente.

El sujeto hace esfuerzos intensos para lograr dormir cada noche, los cuales están acompañados de una gran preocupación de que tales esfuerzos serán inútiles. Existe una gran dificultad para conciliar el sueño cuando así lo desea el paciente, sin embargo, éste es capaz de dormir cuando está realizando alguna actividad monótona (Ej. lectura) y trata de permanecer despierto. Existe mejoría en el sueño cuando el paciente pernocta en un lugar diferente al sitio en donde suele dormir o cuando no desempeña las rutinas habituales antes de acostarse. Existe evidencia de un incremento en la tensión somática relacionada con el problema para dormir (Ej. agitación, incremento de la tensión muscular o vasoconstricción), (Thorpy MJ. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN, American Sleep Disorders association, 1990), (Hauri P. 1994).

La Asociación Americana de Psiquiatría en la cuarta edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales publicada en el año de 1994. incluye una categoría específica para el insomnio que no se relaciona con ningún trastorno mental o físico concomitante o predominante, ni tampoco al consumo de sustancias psicoactivas, y la denomina insomnio primario (código: 307.42). Según el manual la característica fundamental del insomnio primario consiste en la dificultad para iniciar o mantener el sueño o sueño no reparador, que tiene una duración de por lo menos 1 mes y el cual causa un deterioro significativo en las áreas de funcionamiento importantes para el sujeto (Ej. laboral o social). El trastorno no ocurre exclusivamente en el curso de otro trastorno del sueño, otro trastorno mental ni tampoco es consecuencia de los efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad física. Frecuentemente se encuentra asociado con una activación fisiológica o psicológica antes de dormir en combinación con un condicionamiento negativo para iniciar el sueño. Una marcada preocupación por el síntoma y sus consecuencias, llevan al establecimiento de un círculo vicioso: a medida que el paciente realiza esfuerzos infructuosos para poder dormir, se incrementa la frustración y la preocupación por el síntoma lo que conduce a mayor dificultad para dormir.

El paciente es incapaz de dormir en su lugar habitual, pero puede iniciar un episodio de sueño cuando no trata de dormir (Ej. mientras mira televisión, mientras conduce un auto o mientras lee). Algunos pacientes reportan que pueden dormir con mayor facilidad cuando están lejos de su lugar habitual para pernoctar. El insomnio crónico conduce a un deterioro en el humor, en la motivación, en la atención, en la concentración y de la energía, concomitante con un aumento de la fatiga y cansancio.

Por último, la décima edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades en el capítulo de Trastornos Mentales y del Comportamiento, de la Organización Mundial de la Salud (OMS.) publicada en 1993, incluye la categoría de insomnio no orgánico (F51.0), el cual se manifiesta en forma de dificultad para conciliar o mantener el sueño, o bien sueño no reparador, las cuales se presentan por lo menos tres veces a la semana y durante por lo menos un mes. La no satisfactoria cantidad o calidad del sueño es causa de un marcado malestar o interfiere con las actividades sociales y laborales. Se caracteriza por ausencia de una causa orgánica conocida, ya sea de tipo neurológico, médico o por consumo de medicamentos o de sustancias psicoactivas.

Como puede observarse, los criterios diagnósticos para el insomnio psicofisiológico de la C.I.T.D., para el insomnio primario del DSM -IV y para el insomnio no orgánico de la C.I.E. 10 son similares. El insomnio psicofisiológico es la entidad que más se asemeja al insomnio primario, particularmente en lo que se refiere a la activación y factores condicionantes que causan y perpetúan el síntoma.

5.5) Fisiopatología y etiología:

Existen cuatro factores principales relacionados con el inicio, desarrollo y mantenimiento de éste tipo de insomnio: 1) factores psicológicos, 2) tensión fisiológica, 3) percepción alterada de eventos fisiológicos y 4) factores condicionados.

Los pacientes con insomnio crónico frecuentemente reportan eventos vitales adversos o productores de estrés en el inicio y en la evolución del síntoma. También existen rasgos característicos de personalidad, los cuales han quedado evidenciados en diversos estudios a través del Inventario Multifásico de Personalidad de Minesota (MMPI). Estos pacientes presentan las mayores calificaciones en las escalas de depresión, histeria, hipocondriasis y “psicastenia”.

En lo que se refiere a factores fisiológicos, diversos estudios han detectado aumento de la temperatura corporal, aumento en la resistencia de la piel, vasoconstricción periférica incrementada, mayor amplitud en las ondas electromiográficas, aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca así como disminución de la temperatura cutánea. Sin embargo tales diferencias tienden a ser pequeñas. Las variables polisomnográficas que se han observado con mayor consistencia en estos pacientes son: aumento de la latencia para el inicio del sueño, disminución del tiempo total de sueño, disminución de la eficiencia del dormir y un mayor número de despertares durante el sueño.

La magnitud de tales diferencias polisomnográficas entre sujetos insomnes y controles sanos suele ser pequeña y no todos los estudios reportan anomalías en cada medida. La arquitectura del sueño en los insomnes crónicos no suele ser anormal, sin embargo, existen algunos estudios que describen una disminución de la cantidad de sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos (MOR). También se ha descrito actividad electroencefalográfica “atípica” como aumento de actividad alfa y un menor número de husos de sueño durante la fase 2. Por medio del análisis espectral del electroencefalograma de insomnes crónicos, se ha descrito un aumento de la actividad alfa y beta durante la vigilia y una mayor cantidad de actividad beta durante el estadio 1 y el estadio MOR.

Los pacientes insomnes tienen una percepción alterada de los eventos fisiológicos, incluidos el sueño y la vigilia. Numerosos estudios han demostrado que tanto los sujetos sanos como los sujetos insomnes son incapaces de percibir su sueño con precisión, en términos de latencia para el inicio del sueño, número de despertares o la duración de sus despertares durante la noche. En particular los sujetos insomnes sobreestiman la gravedad de su padecimiento.

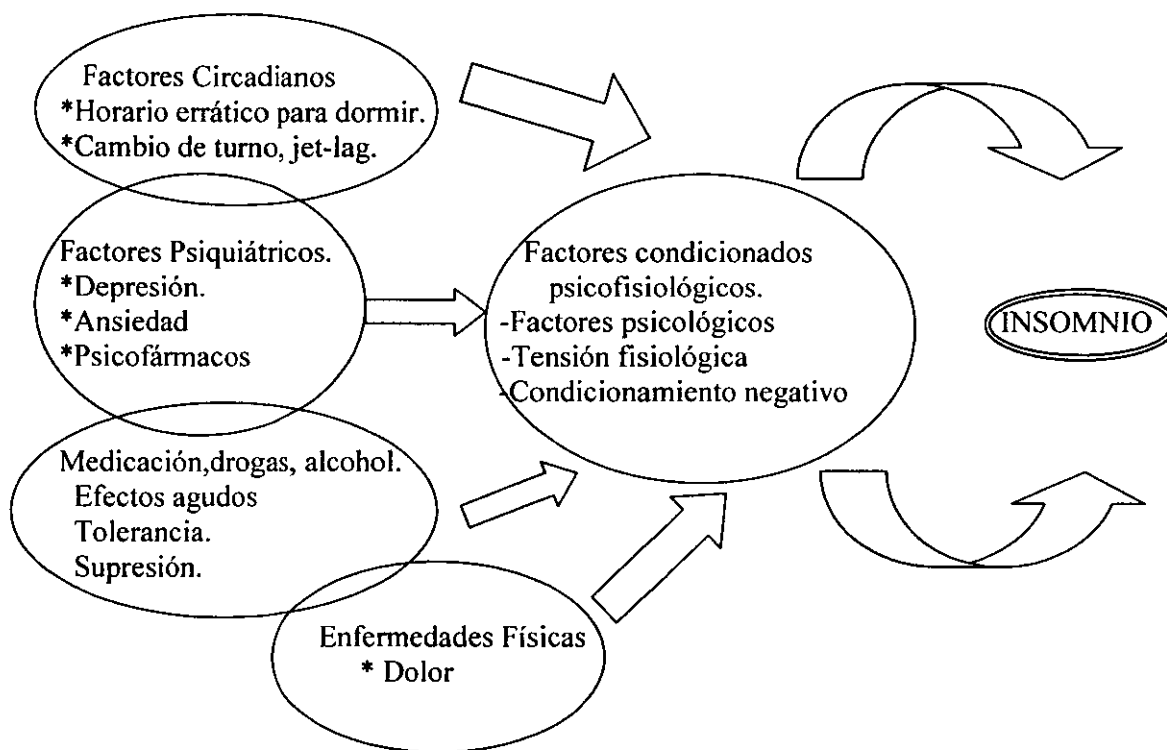
Un estudio observó que el 60% de los insomnes reportaron latencias para el inicio del sueño mayores de 45 minutos, aunque el estudio polisomnográfico mostró que ninguno de ellos presentó una latencia para el inicio de sueño mayor de 30 minutos.

Las teorías del condicionamiento sugieren que el insomnio es originado o perpetuado por asociaciones aprendidas.

Los intentos por conciliar el sueño están acoplados de manera inadvertida con pensamientos, actitudes, conductas o condiciones que son incompatibles con el sueño.

Existen dos tipos generales de reforzadores condicionados, internos y externos. Los primeros se refieren a la ansiedad y la frustración que experimenta el paciente por ser incapaz de conciliar el sueño. Los condicionantes externos se refieren a elementos propios del ambiente para dormir o situaciones que se asocian con el insomnio (Ej. mala higiene de sueño) (Thorpy M.J., 1990) .

Figura 18: factores que influyen en la etiología del insomnio



Diversos factores etiológicos pueden contribuir al desarrollo del insomnio. Los factores psicofisiológicos y conductuales perpetúan el insomnio, el cual puede tener su origen en una enfermedad médica, psiquiátrica o en una alteración circadiana. (Thorpy M.J. Handbook of Sleep Disorders. Marcel Dekker Inc 1990).

6) INSOMNIO Y MELATONINA:

Dado que los insomnes crónicos han demostrado poseer una amplitud reducida del ritmo circadiano de temperatura corporal (Lack L. y colaboradores 1988), es plausible que suceda una alteración general del sistema circadiano que también se refleje en el ritmo de secreción de melatonina. Hajak y colaboradores en 1995 publicaron un estudio en el cual compararon cinco sujetos sanos y jóvenes, con 10 pacientes con insomnio primario, cuyo promedio de edad fue de 41.3 ± 9.5 años. Determinaron las concentraciones de melatonina plasmática cada hora por medio de radioinmunoanálisis durante 15 noches. El promedio de los niveles plasmáticos pico de melatonina en el grupo de pacientes insomnes fue de 82.5 ± 26.5 pg/ml, en contraste, el promedio de los sujetos sanos fue de 116.8 ± 13.5 pg/ml ($p \leq 0.01$). Los sujetos que sufrían de insomnio desde hace más de 5 años tuvieron el promedio de concentración plasmático pico más bajo que aquellos sujetos cuya duración del síntoma era menor de 5 años (72.1 ± 25.0 y 98.2 ± 23.9 pg/ml respectivamente).

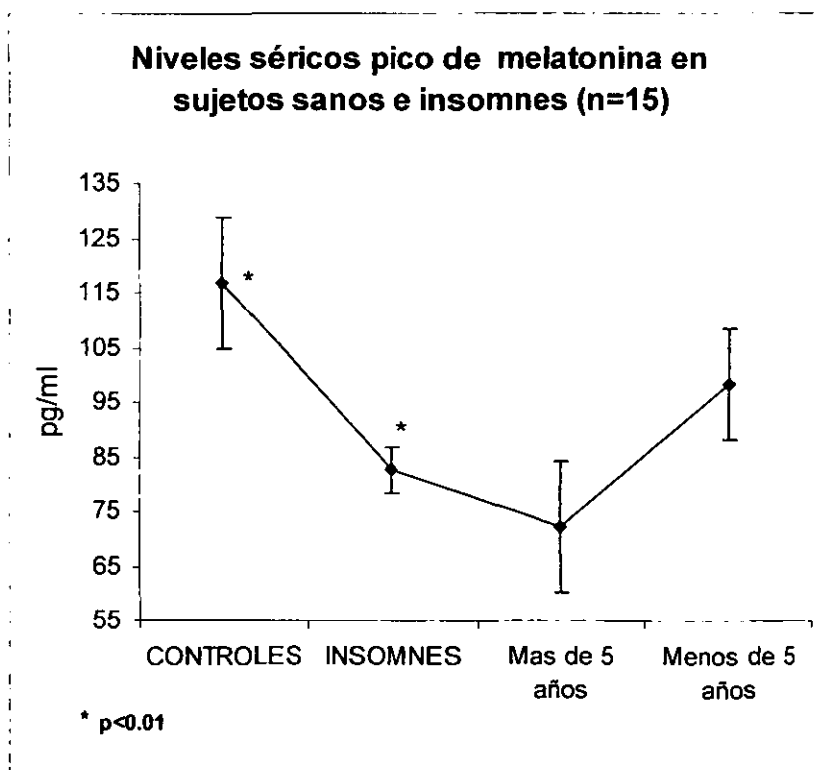


FIGURA 19: Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B y colaboradores Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of Pineal Research*. 19:116-122, 1995.

Haimov I. y colaboradores en 1994 midieron la secreción urinaria de 6-sulfatoximelatonina en orina de 24 horas así como su calidad del sueño nocturno en cuatro poblaciones diferentes de sujetos. La primera comprendió ocho pacientes insomnes cuyo promedio de edad era de 73.1 ± 3.9 años y que vivían en su domicilio. El segundo grupo comprendió 15 pacientes insomnes con un promedio de edad de 82 ± 8.8 que vivían desde hace 6 meses en un asilo. El tercer grupo incluyó 25 pacientes ancianos sanos cuyo promedio de edad era de 71.4 ± 5.2 años y que vivían en su domicilio respectivo y el cuarto grupo incluyó 12 sujetos sanos jóvenes con un promedio de edad de 24.0 ± 1.6 años. Se observó que el promedio de los niveles urinarios pico de 6-sulfatohidroximelatonina durante la noche fue de 1.8 ± 0.7 $\mu\text{g/h}$ en los ancianos insomnes que vivían en su domicilio y de 0.7 ± 0.7 $\mu\text{g/h}$ en los ancianos insomnes que vivían en un asilo. Ambos fueron significativamente inferiores al promedio observado en los ancianos sanos (3.3 ± 2.0 $\mu\text{g/h}$) ($Z = -1.71, p < 0.04$; $Z = -4.34, p < 0.0001$ respectivamente) y a los obtenidos en sujetos jóvenes (4.2 ± 2.5 $\mu\text{g/h}$), ($Z = -2.53, p < 0.006$; $Z = 3.97, p < 0.0001$ respectivamente). Los autores concluyeron que la deficiencia de melatonina puede ser una variable clave en la incidencia de trastornos del dormir en ancianos y que el reemplazo con melatonina exógena puede ser de utilidad clínica.

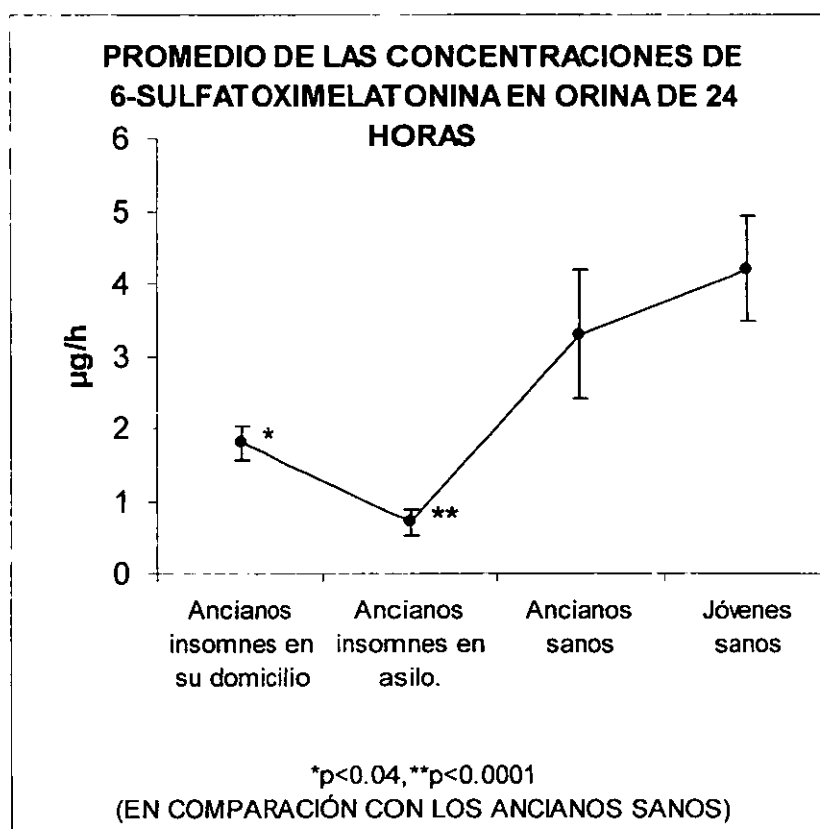


Figura 20: Haimov I., Laudon M., Souroujon M. y colaboradores Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. British Medical Journal, 309:167, 1994.

7) ESTUDIOS CLÍNICOS REALIZADOS CON MELATONINA:

Desde 1960 a la fecha se han publicado un total de 27 estudios clínicos realizados en seres humanos. La mayoría de estos estudios han sido realizados en poblaciones de sujetos sanos.

A continuación se muestra en la tabla 1 un resumen de tales estudios ordenados cronológicamente.

TABLA 2: Estudios clínicos realizados con melatonina.

Autor	Año	Dosis*	Estado	Prueba**	Resultado***
Lerner & Case	1960	200 mg (i.v.)	Normal	Subjetiva	↑Somnolencia
Anton-Tay y colaboradores	1971	100 mg (i.v.)	Normal	Subjetiva	↑Somnolencia
Anton-Tay	1974	250 mg	Normal	PSG	↑Fase 2, ↓Fase delta, ↑MOR
Cramer y cols	1974	50 mg (i.v.)	Normal	PSG	↓ Latencia del sueño
Vollrath y colaboradores	1981	1.7 mg (i.n.)	Normal	Subjetiva	↑Sedación, ↑Cansancio.
Lieberman y colaboradores	1984	240 mg	Normal	Subjetiva	↑Somnolencia
Arendt y colaboradores	1984	2 mg	Normal	Subjetiva	↑ Fatiga
James y colaboradores	1987	1 y 5 mg	Normal	PSG	↑Latencia al MOR (5mg)
Nickelsen y colaboradores	1989	50 mg	Normal	Subjetiva	↑ Fatiga
James y colaboradores	1990	1 y 5 mg	Insomnio	PSG	↑Latencia al MOR (1mg)
Waldhauser y colaboradores	1990	80 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↓ND, ↑ES, ↑Fase2
Dhalitz	1991	5mg (4 semanas)	Insomnio	Subjetiva y PSG	←IS, ↓ LS Fase 2
MacFarlane y colaboradores	1991	75 mg	Insomnio	Subjetiva	↑TTS
Dollins y colaboradores	1994	0.1,0.3,1.0 y 10 mg	Normal	Subjetiva Conductual	↓ Latencia de sueño y ↑Somnolencia
Tzischinsky & Lavie	1994	5 mg	Normal	PSG y PLMD	↑ de la propensión al sueño
Jan y colaboradores	1994	2.5-10 mg	Insomnio	Reporte paterno	↓ LS, ↑ES
Zhdanova y colaboradores	1995	0.3 y 1.0 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↑ES, ↑Somnolencia
Cajochen y colaboradores	1995	5 mg	Normal	PSG	En despierto ↑θ, En dormido: ↑MOR, ↑Fase 2

Nave y colaboradores	1995	3 y 6 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↑TTS
Garfinkel y colaboradores	1995	2 mg	Insomnio	Actigrafía	↑ES, ↓TD tras el inicio del sueño.
Wurtman & Zhdanova	1995	0.3 mg	Insomnio	Actigrafía	↓ LS, ↓NMS, ↓ND
Attenburrow y colaboradores	1996	0.3,1.0 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↓Fase 1, ↑Delta
Zhdanova y colaboradores	1996	0.3-1.0 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↓Fase 2
Ellis C.M. cols	1996	5 mg	Insomnio	Subjetiva	Sin diferencia que el placebo
Huges & Badia	1997	1-40 mg	Normal	PSG	↓ LS, ↑ES, ↑Fase 2, ↓Delta
Hughes y colaboradores	1998	0.5 mg	Insomnio	PSG y Subjetiva	↓ LS. No diferente que el placebo en ES,TTS,TD tras el inicio del sueño.
Dawson y colaboradores	1998	0.5 mg transbucal	Insomnio	PSG	Sin diferencia al placebo en ninguna variable del sueño

* Todas las dosis fueron administradas por vía oral a menos que se especifique otra vía de administración (i.v., administración intravenosa; i.n., administración intranasal; mg, mg/día a menos que otra cosa se especifique.

** PSG = polisomnografía, PLMD = prueba de latencias múltiples al dormir, Subjetivas = Incluye diarios de sueño o escalas análogo visuales o pruebas de tiempo de reacción a estímulos visuales o reporte por parte de los padres.

*** MOR: fase de movimientos oculares rápidos; ↓ LS, disminución de la latencia para el inicio el sueño; ↓ND, disminución del número de despertares; ↑ES, Aumento de la eficiencia del sueño; ←IS, avance en el inicio del sueño; ↑Fase1, aumento del porcentaje de la fase 1 de sueño; ↑Fase2, aumento del porcentaje de la fase 2 de sueño; ↓ LS Fase 2, disminución de la latencia a la fase 2; ↑TTS, aumento en el tiempo total de sueño; ↑θ, aumento en el porcentaje de frecuencias en la banda theta del E.E.G.; ↓TD, tiempo de despierto; ↓NMS, disminución del número de movimientos durante el sueño; ↓ND, disminución del número de despertares; ↑Delta, aumento en el porcentaje de sueño de ondas lentas.

De estos datos se desprenden las siguientes conclusiones. *Primera:* los primeros estudios utilizaron dosis muy elevadas de melatonina y todos ellos encontraron consistentemente un aumento en la somnolencia. *Segunda :* la mayoría de los estudios fueron realizados en sujetos sanos y sólo 9 en pacientes insomnes. *Tercera:* la mayoría de los estudios que incluyeron pacientes insomnes no utilizaron criterios diagnósticos específicos derivados de alguna clasificación aceptada internacionalmente, ni tampoco utilizaron algún instrumento para descartar alguna patología psiquiátrica concomitante.

Cuarta: ningún estudio publicado hasta la fecha ha utilizado una entrevista estructurada para descartar algún padecimiento psiquiátrico que origine el síntoma.

Quinta: muy pocos estudios han evaluado simultáneamente medidas objetivas (polisomnografía) y subjetivas del dormir.

Sexta: Los estudios más recientes realizados con dosis que produjeron niveles plasmáticos de melatonina no mayores a los producidos naturalmente por la glándula pineal, no han demostrado una mejoría importante en el dormir en pacientes insomnes.

Séptima: Las poblaciones estudiadas han sido muy heterogéneas y han incluido niños, jóvenes y ancianos.

Octava: La melatonina ha sido estudiada tanto si es administrada durante el día como durante la noche y por vías diferentes (oral, nasal, transbucal e intravenosa), lo cual puede explicar la heterogeneidad de los resultados.

Novena: Los estudios que han demostrado un efecto benéfico en el dormir, han reportado mejoría en algunas medidas del sueño, por ejemplo disminución de la latencia para el inicio del sueño, pero no se han observado cambios en otras medidas tales como el tiempo de despierto tras el inicio del sueño o aumento en el sueño de ondas lentas.

En conclusión, la melatonina promueve el sueño, pero aún no ha quedado establecida la dosis óptima, el tipo de pacientes que pueden beneficiarse de su administración, las condiciones óptimas de su administración, ni cuales son los mecanismos involucrados que intervienen para producir tal fenómeno. Tampoco ha quedado determinada la magnitud del efecto, tanto que algunos autores concluyen que tal magnitud es limitada (Dawson D. y colaboradores 1998), (Sack L. y colaboradores 1997a)

8) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Existen resultados contradictorios en los estudios realizados sobre la eficacia de la melatonina como hipnótico en pacientes con insomnio crónico. Las investigaciones anteriores coinciden en un diseño doble ciego, cruzado y controlado con placebo, pero las dosis, el tiempo de administración, el momento de la administración, las poblaciones estudiadas y la evaluación de los resultados (actigrafía, polisomnografía, cuestionarios auto aplicados etc.) son sumamente heterogéneas por lo que no permiten hacer comparaciones entre los estudios publicados ni asegurar que la melatonina es eficaz y segura para pacientes con insomnio crónico.

9) JUSTIFICACIÓN:

El insomnio es un problema frecuentemente observado en la práctica médica cotidiana y no obstante que su tratamiento debe incluir medidas no farmacológicas y farmacológicas, éstas últimas no están exentas de efectos secundarios.

De la evidencia empírica se desprende que la disminución de la secreción de la melatonina por la glándula pineal, se encuentra disminuida en pacientes con insomnio crónico.

La mayoría de los estudios publicados han sido realizados en sujetos sanos sin patología del dormir, y sus resultados demuestran un efecto soporífico de la hormona y una baja incidencia de efectos secundarios, sin embargo se han publicado pocos estudios controlados con el empleo de melatonina en pacientes con el diagnóstico específico de insomnio primario, entidad común que frecuentemente no se diagnostica y consecuentemente no es tratada adecuadamente. Ninguno de los estudios publicados hasta la fecha ha utilizado un proceso de selección de pacientes que avale el diagnóstico de insomnio primario o insomnio no orgánico o insomnio psicofisiológico de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados de las diversas clasificaciones vigentes (D.S.M-. IV, C.I.E.-10, C.I.T.D.).

10) HIPÓTESIS:

La administración de melatonina a dosis de 0.3 mg y 1.0 mg, mejora la cantidad y calidad del dormir nocturno, en pacientes con insomnio primario.

11) OBJETIVO:

Comparar el efecto producido por la administración oral de 0.3 mg de melatonina, 1.0 mg de melatonina y el placebo, sobre variables objetivas y subjetivas del dormir en sujetos con el diagnóstico de insomnio primario.

12) CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

- COMPARATIVO.
- EXPERIMENTAL.
- LONGITUDINAL.
- CRUZADO.
- HOMODÉMICO.

13) MATERIAL Y MÉTODOS:

13.1) Criterios de inclusión: Se seleccionaron 10 sujetos del sexo femenino o masculino con un rango de edad de entre 20 a 72 años que cumplieron los criterios de insomnio primario (307.42) según el manual estadístico y de diagnóstico de enfermedades mentales en su cuarta edición (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana; Insomnio no orgánico (F51.0) según los criterios de la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, trastornos mentales y del comportamiento de la OMS y de insomnio psicofisiológico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Dormir de la Asociación Americana de los Trastornos del Dormir.

Los Criterios para Insomnio primario según el D.S.M. IV son:

A.-) La queja predominante es una dificultad de iniciar o mantener el sueño o sueño no reparador de al menos 1 mes de duración.

B.-) La alteración del dormir (o la fatiga diurna asociada) causan un deterioro clínicamente significativo en importantes áreas de funcionamiento (Ej. social o laboral).

C.-) La alteración del sueño no ocurre *exclusivamente* en el curso de un síndrome de Narcolepsia, Trastorno respiratorio asociado al sueño, Trastorno Circadiano o una Parasomnia.

D.-) La alteración del sueño no ocurre exclusivamente en el curso de otro trastorno mental (Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno de Ansiedad Generalizada o Delirium).

E.-) La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (Ej. abuso de drogas o medicamentos) ni a una causa médica general.

Se aceptaron únicamente a los pacientes que accedieron voluntariamente a firmar la carta de consentimiento informado, la cual les explicó los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio.

13.2)Criterios de exclusión: se excluyeron a todos los pacientes que no aceptaron participar voluntariamente en el estudio y a aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión arriba mencionados, esto significa que, a juicio del clínico, el problema del sueño era secundario a una enfermedad psiquiátrica, física o era debida a otro trastorno del dormir. Dado que no se conocen los efectos de la melatonina sobre la embriogénesis, el embarazo constituyó un criterio de exclusión. Dados algunos reportes sobre el posible efecto de la melatonina sobre los sistemas arteriales coronarios y cerebrales (Lamberg L., 1996) se excluyó a aquellos pacientes que mostraron factores de riesgo o evidencia clínica y/o paraclínica de padecimientos cardiovasculares o de enfermedad cerebral vascular (Ej. hipertensión arterial sistémica, historia de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad (definida como > 30 puntos de índice de masa corporal) y tabaquismo intenso (definido como más de 20 cigarrillos al día).

De la misma manera, dado que existen reportes de que la hormona puede producir alteraciones en la fertilidad , ginecomastia o prurito (Lamberg L. , 1996) se excluyó a aquellos sujetos que presentaron evidencia clínica de alguna patología física de tipo ginecológica, hormonal o dermatológica.

Aquellos individuos que se encontraban bajo tratamiento médico con medicamentos beta bloqueadores (Ej. propanolol, atenolol, metoprolol etc.) fueron excluidos del estudio, ya que se ha reportado que pueden alterar el sueño inhibiendo la producción de melatonina endógena (Arden J y colaboradores 1985).

De manera similar, los pacientes que presentaron historia de consumo de agonistas de los receptores benzodiazepínicos (benzodiazepinas o zopiclona) y que no fuese factible suspender, fueron excluidos del estudio, o bien, sometidos a dos semanas de interrupción gradual de tales fármacos antes de ser incluidos en el estudio. También se procuró la suspensión de todo medicamento utilizado como hipnótico (antidepresivos, antipsicóticos, fitofármacos etc.) por lo menos dos semanas antes del inicio del estudio.

13.3) Procedimiento:

Los pacientes fueron seleccionados del servicio de urgencias y de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Una vez detectados, fueron evaluados por un médico psiquiatra quien realizó una historia clínica psiquiátrica y médica completas, las cuales incluyeron un interrogatorio directo al paciente y a sus familiares, así como una exploración física general y neurológica. Con el fin de incrementar la validez y la confiabilidad del diagnóstico de insomnio primario, así como de lograr una plena identificación de posibles diagnósticos diferenciales, se utilizó como instrumento diagnóstico la Entrevista Clínica Estructurada (Structured Clinical Interview for DSM-III-R. "SCID", Spitzer R.L. y colaboradores 1990). Dicho instrumento se aplicó por un tercer clínico independiente y experimentado en el uso del instrumento.

Posteriormente se realizó una batería de exámenes de laboratorio que incluyeron: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y pruebas de función tiroidea, perfil de lípidos, prueba inmunológica de embarazo y electrocardiograma. Una vez evaluados, los pacientes fueron sometidos a dos noches de registro polisomnográfico nocturno que se llevaron a cabo en el laboratorio de sueño localizado en el departamento de cronobiología de la división de neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

La primera noche se tomó como habituación a las condiciones de registro y la segunda como basal y diagnóstica de alguna patología asociada al dormir (Ej. apnea central y/o obstructiva del sueño, movimientos periódicos del dormir o parasomnias). Los dispositivos utilizados en cada noche de registro polisomnográfico se detallan más adelante.

En el caso de haber cumplido satisfactoriamente con los criterios de inclusión se les exhortó a firmar voluntariamente la carta de consentimiento informado .

13.4) Descripción de los instrumentos utilizados para la evaluación subjetiva del dormir:

En caso de haber aceptado participar en el estudio, se les adiestró para que completaran los instrumentos de evaluación que fueron utilizados a lo largo del estudio. El diario de sueño fue diseñado por el Dr. Chediak A. y por el Dr. Freeman C., del centro de trastornos del dormir en el Hospital Monte Sinaí de la ciudad de Miami , Florida , USA. Dicho instrumento fue contestado cada mañana por el paciente y comprendió las siguientes preguntas:

1.-)¿ A qué hora apagó la luz?.

2.-)¿ Cuánto tiempo tardó en quedarse dormido?.

3.-)¿ Cuantas veces se despertó en la noche?.

4.-)¿ A qué hora se levantó?

5.-)¿Cuántas horas durmió?

6.-)¿Qué tan bueno fue su sueño?
Escala de 0 (pobre) a 5 (bueno).

7. -)¿Tomó alguna siesta durante el día? , en caso afirmativo, ¿ qué tan larga?

Adicionalmente se les enseñó a contestar adecuadamente, cada mañana y durante todo el estudio, las siguientes escalas análogo visuales de 100 mm de longitud, diseñadas para que el paciente estimara la calidad de su sueño nocturno y de sus ensoñaciones (Gruen I. y colaboradores 1997).

¿Cómo durmió?

Mínimo Máximo

¿Cuánto descansó?

Mínimo Máximo

¿Cuánto soñó?

Mínimo Máximo

¿Qué tan emocionantes fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan agradables fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan extraños fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan agradables fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan desagradables fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan angustiantes fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

¿Qué tan eróticos fueron sus sueños?

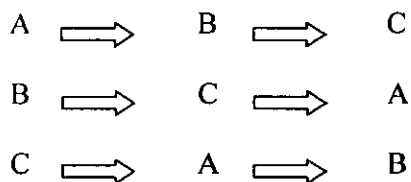
Mínimo Máximo

¿Qué tan vívidos fueron sus sueños?

Mínimo Máximo

13.5) Asignación de la maniobra:

La asignación de la maniobra se hizo aleatoriamente por medio de un diseño cuadrado latino 3x3 para balancear los efectos del orden en donde A = 0.3 mg de melatonina, B = placebo y C = 1.0 mg de melatonina:



Cada paciente recibió por vía oral placebo, 0.3 mg de melatonina y 1.0 mg de melatonina, 60 minutos antes de su hora habitual para acostarse y por un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Una vez terminada cada maniobra se realizó a una noche de registro polisomnográfico nocturno y durante los tres días siguientes, los pacientes tomaron cápsulas idénticas de placebo a manera de ciego simple, antes de iniciar con la siguiente maniobra (cruzamiento).

Se utilizó melatonina sintética proporcionada por los laboratorios Medix®. La presentación fue idéntica para 0.3mg, 1.0 mg y el placebo. Se utilizó el sistema de micro esferas y difusión por micro diálisis con los siguientes datos proporcionados por el fabricante: Concentración máxima en plasma: 60 minutos, en esta presentación se asegura una liberación por un tiempo aproximado de 8 horas.

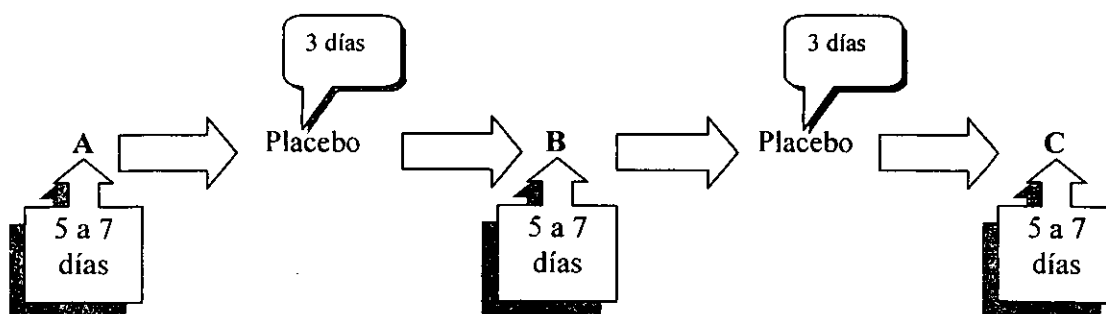


Figura 21: Cada paciente recibió 0.3 mg de melatonina, 1.0 mg de melatonina y placebo por 5 a 7 días de una forma doble ciego. Entre cada maniobra se administró placebo a manera de ciego simple.

13.6) Dispositivos y técnica utilizados en el registro polisomnográfico nocturno:

Se utilizaron los siguientes dispositivos para obtener el registro polisomnográfico:

- Electroencefalograma (E.E.G.): colocación de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20 (F8-T4, T4-T6, T3-T5, C4-A1, O1-O2)
- Electro-oculograma (E.O.G.): colocación de un electrodo en cada canto externo.
- Electromiograma (E.M.G.): colocación de dos electrodos en la región del mentón.
- Termistor nasal: dispositivo que mide el flujo de aire a través de ambas narinas.
- Bandas torácica y abdominal: miden los movimientos respiratorios abdominales y torácicos durante el sueño.
- Un electrodo en cada región tibial anterior: miden los movimientos de ambas piernas.
- Electrocardiograma (E.C.G.).

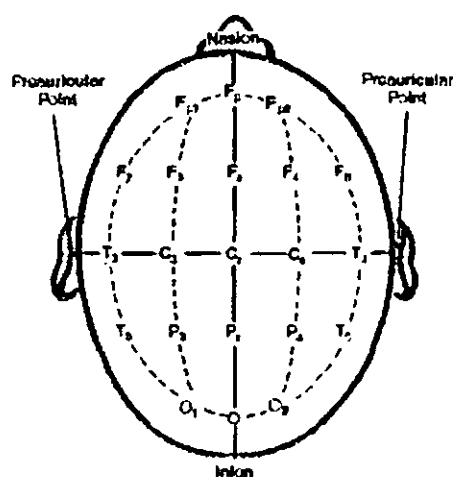


Figura 22: Diagrama que muestra la colocación de los electrodos de acuerdo al sistema 10-20 utilizados en el presente estudio. Los lugares más comunes en donde se colocan los electrodos para registrar el electroencefalograma durante el sueño son C3 (central izquierdo), C4 (central derecho), O1 (occipital izquierdo) y O2 (occipital derecho). Harner PF, Saint T. A review of The International Ten-Twenty System of electrode placement. Quincy MA, Grass Instrument Company, 1974).

El polígrafo utilizado fue un instrumento de la marca Nicolet® modelo 1-A97. La velocidad del papel se ajustó a 10 a 15 mm / seg. Calibración: 50 μ V. Sensibilidad para el E.E.G. y el E.O.G. de 50 μ V(deflexión de la pajilla 7.5-10 mm).Filtro del E.E.G.: 30 cps y 0.3 cps. Cada estudio fue calificado por un experto en polisomnografía nocturna ciego a la maniobra en turno. Se utilizaron los criterios de Rechtschaffen A. y Kales A. 1968, para la calificación de cada estudio polisomnográfico.

13.7) Generación del hipnograma y datos estadísticos de cada noche de registro polisomnográfico

Una vez calificados los estudios polisomnográficos, dichos datos fueron introducidos en un programa de computadora (“Win sleep”) diseñado por el Ing. Rodrigo Fernández Mas y el Dr. José María Calvo Otálora, de la división de neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, el cual genera automáticamente la gráfica de cada noche de registro (hipnograma) e incluye los datos estadísticos siguientes (ver figura 10):

- Número de estadios de despierto (“W”), fase 1, fase 2, fase delta y fase MOR.
- Tiempo total (en minutos) de cada estadio “W”, fase 1, fase 2, fase delta y fase MOR.
- Promedio de duración (en minutos) de cada estadio “W”, fase 1, fase 2, fase delta y fase MOR.
- Porcentaje de cada estadio “W” y cada fase de sueño en el tiempo total de registro.
- Porcentaje de cada estadio “W” y cada fase de sueño en el tiempo total de sueño.
- Latencia para cada una de las fases de sueño (fase 1, fase 2, fase delta y fase MOR).
- Tiempo total de registro en minutos y horas.
- Tiempo total de sueño en minutos y horas.
- Promedio de duración (en minutos) del intervalo de cada fase MOR.
- Porcentaje de eficiencia del sueño.

13.8) Medición de los efectos secundarios:

Minutos antes de iniciar cada noche de registro polisomnográfico, un médico aplicó una escala de efectos secundarios. Dicha escala comprende un total de 48 síntomas y signos agrupados en 8 categorías:

- ❖ Conductuales
- ❖ Cardiovasculares
- ❖ Extremidades
- ❖ Gastrointestinales
- ❖ Urogenitales
- ❖ Piel
- ❖ Sueño
- ❖ Misceláneos

13.9) Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico:

Se calculó un tamaño de muestra de 10 sujetos para obtener una magnitud del efecto de 0.70 y una potencia de 0.90 con una confiabilidad de 95% y 2 grados de libertad (Cohen J. 1977). Para el análisis de los datos obtenidos por polisomnografía, diarios de sueño y escalas análogo visuales, se utilizó análisis multivariado MANOVA por medio del programa estadístico SPSS en su versión 8.0. Para el análisis de los efectos secundarios se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

13.10) Observaciones éticas:

El presente protocolo fue sometido a evaluación para su aprobación por dos dictaminadores uno de ellos externo y el otro interno al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y por el comité de investigación y el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

No se admitió ningún paciente sin antes haber leído, entendido y firmado la carta de consentimiento informado, la cual contenía la información necesaria y suficiente acerca de la naturaleza, propósitos, objetivos y riesgos del estudio. No se condicionó la atención médica a

la firma de la carta de consentimiento informado y cada carta se firmó por el paciente y un testigo.

14) RESULTADOS:

Se evaluaron en total 25 pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz en el periodo comprendido entre Marzo de 1998 y Abril de 1999, cuyo motivo principal de consulta era insomnio. Tres pacientes no aceptaron participar en el estudio, 12 pacientes fueron excluidos por presentar patología psiquiátrica o del dormir concomitante y finalmente se admitieron un total de 10 pacientes quienes completaron el estudio. Ningún paciente desertó del estudio antes de concluir su participación.

TABLA 3
(n = 10)

EDAD	50.30± 12.65 (30-72 años)
SEXO	Masculino 60% Femenino 40%
TRATAMIENTOS PREVIOS*	BDZ: 100% A.D.: 40% A.C.: 20% A.P.: 10%
MOTIVO DE CONSULTA PSIQUIATRICA PREVIA	50% INSOMNIO 20% DEPRESIÓN 20% SITUACIÓN PSICOSOCIAL ADVERSA 10% NUNCA
DURACIÓN DEL INSOMNIO (AÑOS)	12.75±12.07 (0.5-34)
NOCHES POR SEMANA EN LAS CUALES SE PRESENTO EL INSOMNIO	6.40±1.26 (4-7)
TIPO DE INSOMNIO*	INICIAL 60% INTERMEDIO:60% TERMINAL:70%
SEVERIDAD	LEVE:0% MODERADO:60% SEVERO:70%

*Pacientes que presentaron más de una categoría simultáneamente.
BDZ: benzodicepinas, A.D.: antidepresivos, A.P.: antipsicóticos, A.C.: anticonvulsivos.

A continuación se expone una muestra de cada una de las fases de sueño de un paciente con insomnio primario del sexo femenino y de 58 años de edad que participó en el estudio.

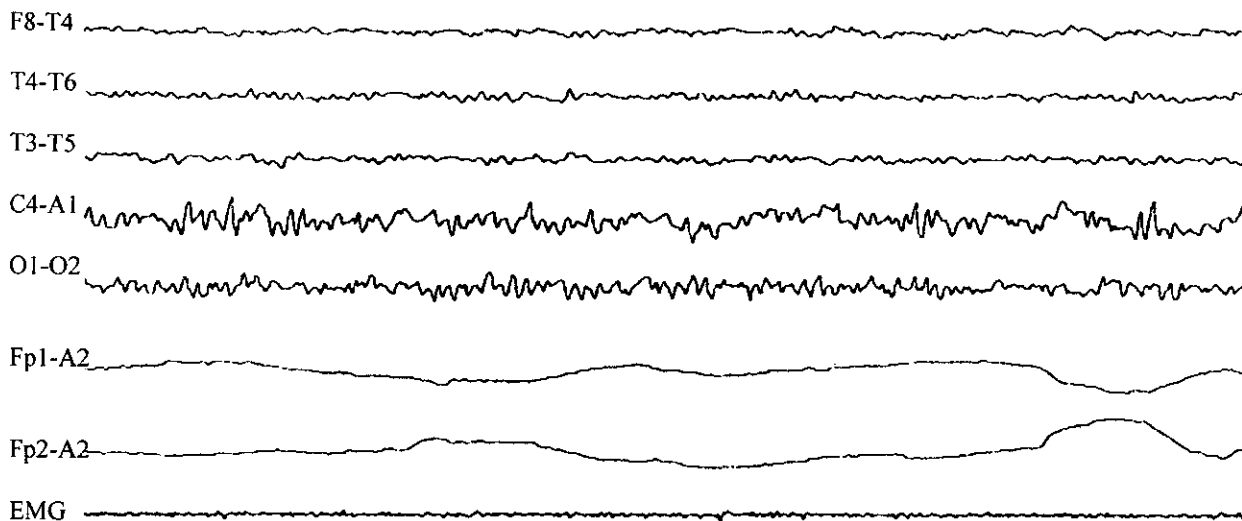


FIGURA 22: Polisomnograma nocturno que muestra la fase de vigilia. Abreviaturas y colocación de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20: F, frontal; T, temporal; C, central; **Fp1-A2**: electro-oculograma ojo izquierdo; **Fp2-A2**, electro-oculograma ojo derecho. **EMG**: electromiograma (tono muscular).

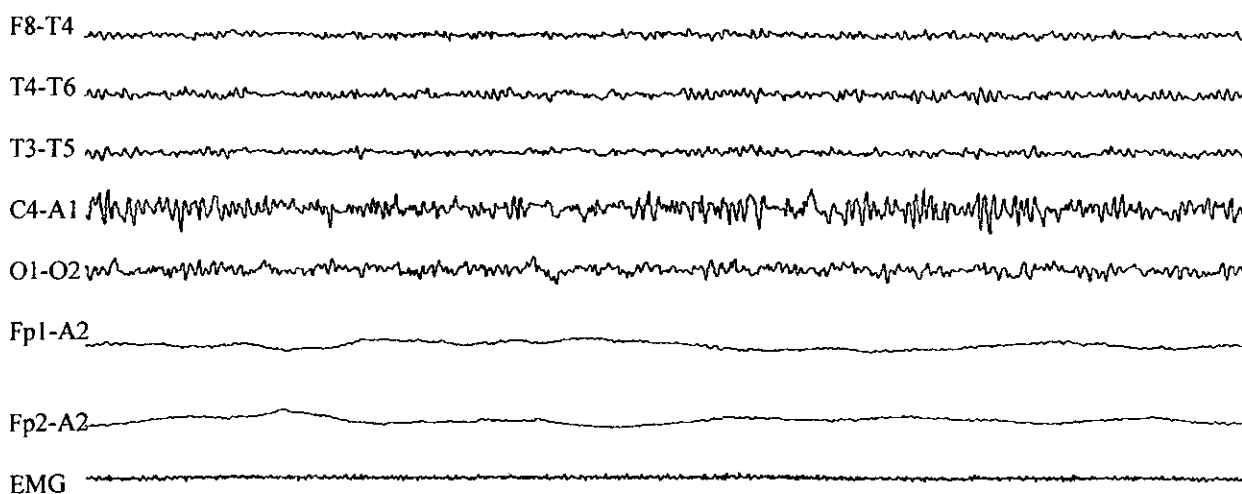


FIGURA 23: Polisomnograma nocturno que muestra la fase I de sueño. Abreviaturas y colocación de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20: F, frontal; T, temporal; C, central; **Fp1-A2**: electro-oculograma ojo izquierdo; **Fp2-A2**, electro-oculograma ojo derecho. **EMG**: electromiograma (tono muscular).

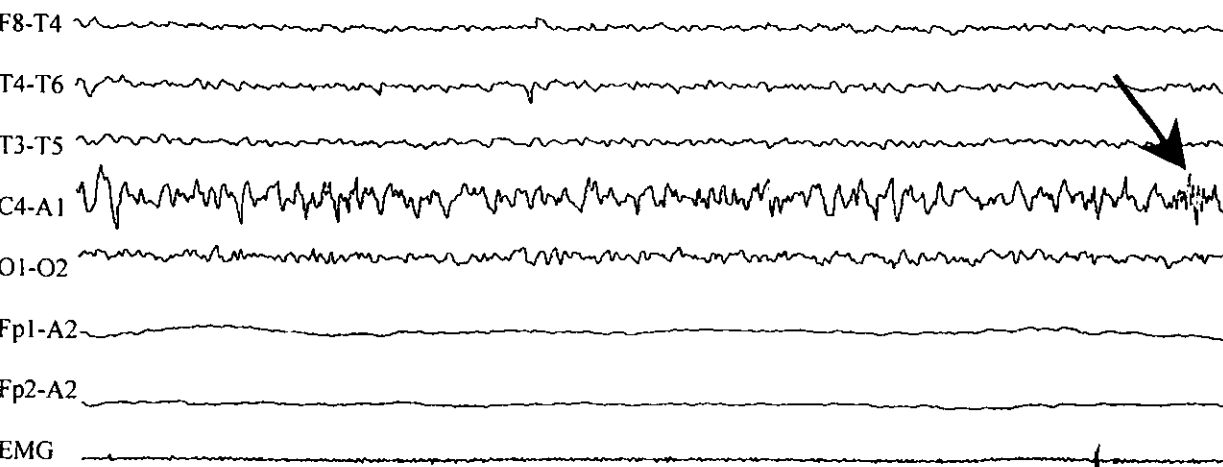


FIGURA 24: Polisomnograma nocturno que muestra la fase 2 de sueño en un sujeto de estudio. La flecha indica un huso de sueño típico de esta fase. Abreviaturas y colocación de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20: F, frontal; T, temporal; C, central; **Fp1-A2**: electro-oculograma ojo izquierdo; **Fp2-A2**, electro-oculograma ojo derecho. **EMG**: electromiograma (tono muscular).

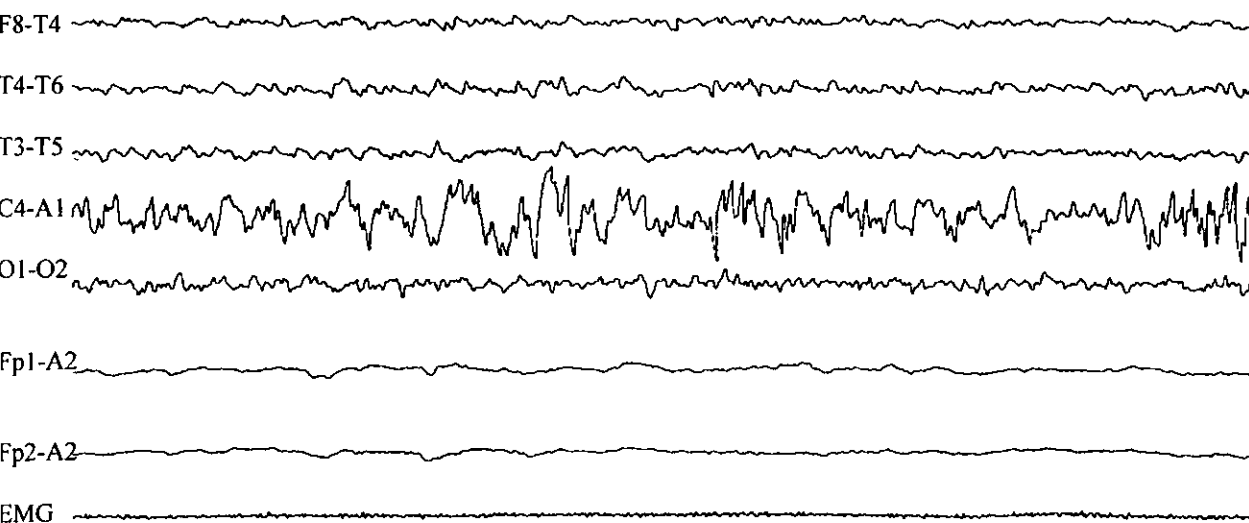


FIGURA 25: Polisomnograma nocturno que muestra la fase delta de sueño. Abreviaturas y colocación de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20: F, frontal; T, temporal; C, central; **Fp1-A2**: electro-oculograma ojo izquierdo; **Fp2-A2**, electro-oculograma ojo derecho. **EMG**: electromiograma (tono muscular).

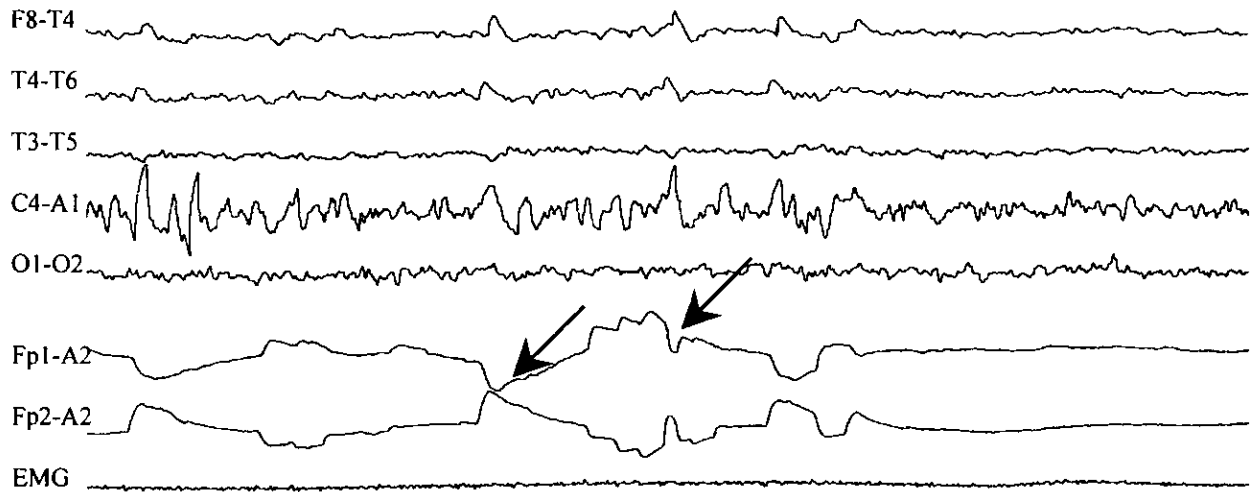


FIGURA 26: Polisomnograma nocturno que muestra la fase de movimientos oculares rápidos (MOR o REM) de sueño. Las flechas muestran los movimientos oculares rápidos característicos de esta fase de sueño. Abreviaturas y colocación de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20: **F**, frontal; **T**, temporal; **C**, central; **Fp1-A2**: electro-oculograma ojo izquierdo; **Fp2-A2**, electro-oculograma ojo derecho. **EMG**: electromiograma (tono muscular).

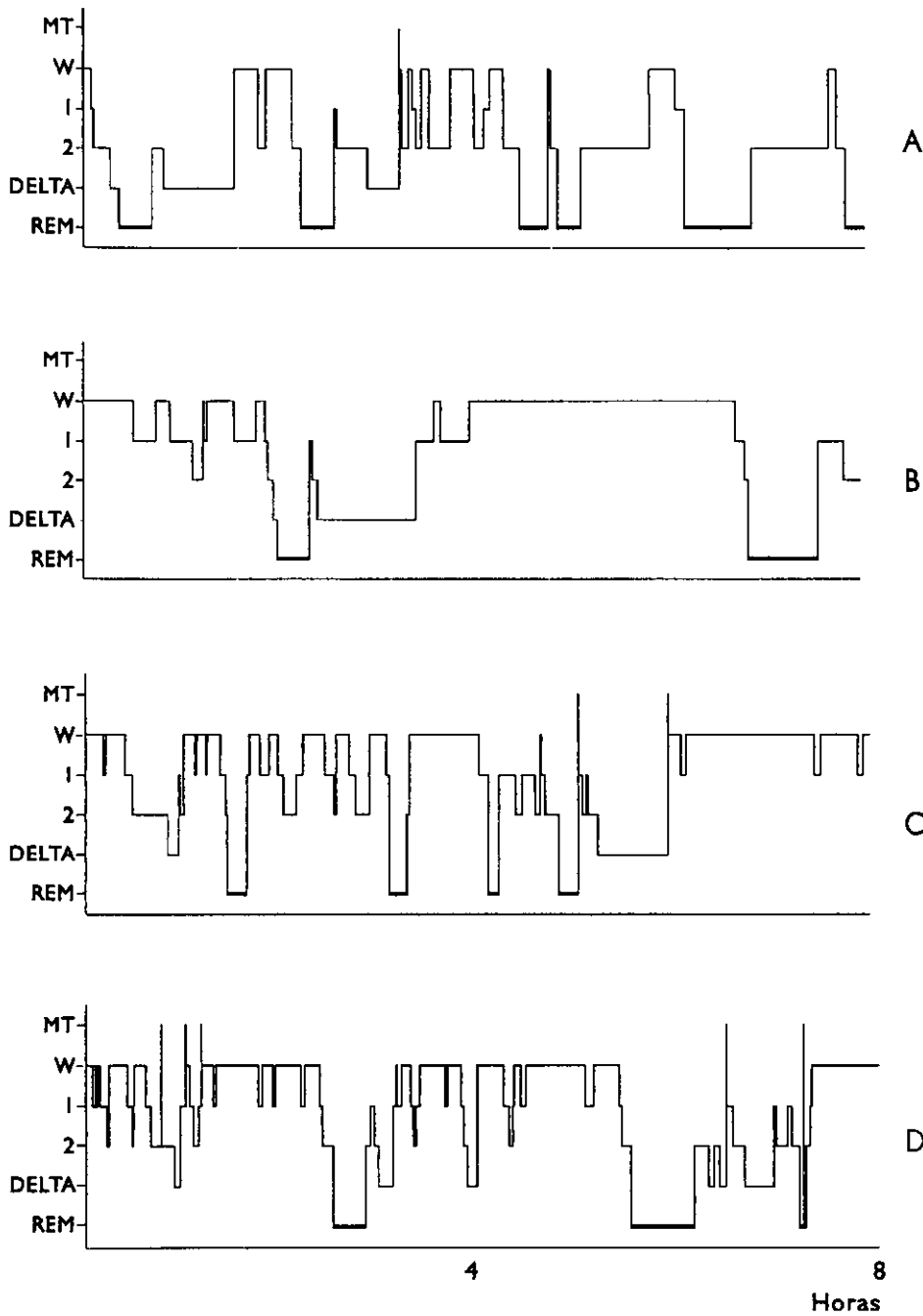


Figura 27. Hipnogramas representativos de un paciente en situaciones de: Basal (A); 1.0 mg de melatonina (B); 0.3 mg de melatonina (C) y placebo (D). MT, movimientos corporales; W, vigilia; 1, fase I del sueño; 2, fase II del sueño; DELTA, fase delta; REM, fase de sueño con movimientos oculares rápidos. Abscisas, horas de registro poligráfico.

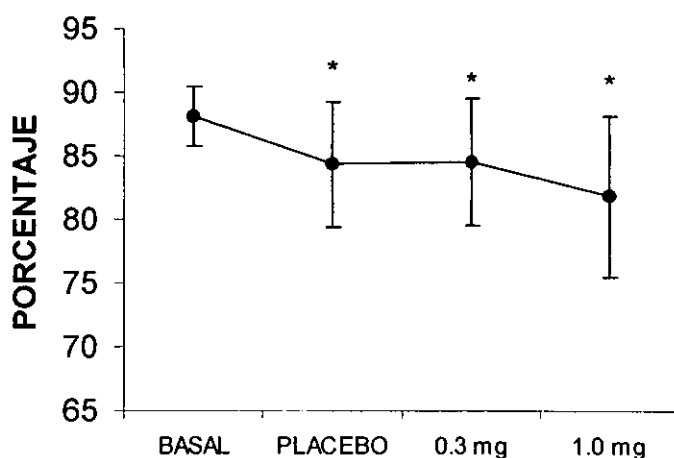
14.1) Variables polisomnográficas:

La comparación estadística se realizó únicamente con los valores obtenidos de cada variable polisomnográfica mientras los pacientes se sometieron a tratamiento con placebo, 0.3 mg de melatonina y 1.0 mg de melatonina. No se realizó comparación estadística con los valores obtenidos de la de la habituación ni con la basal.

14.1.1) Eficiencia de sueño:

La eficiencia del sueño en la noche de habituación fue de $70.73 \pm 26.27\%$ y en la noche basal de $88.16 \pm 7.34\%$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia del sueño entre el placebo ($84.30 \pm 15.57\%$), 0.3 MG de melatonina ($84.54 \pm 15.86\%$) y 1.0 MG de melatonina ($81.86 \pm 20.02\%$) [$\lambda W = 0.979$; $F(2,8) = 0.08$; $p = 0.92$, potencia de 0.05], aunque se observó una tendencia hacia una disminución de la eficiencia de sueño con 1.0 MG de melatonina.

Figura 28



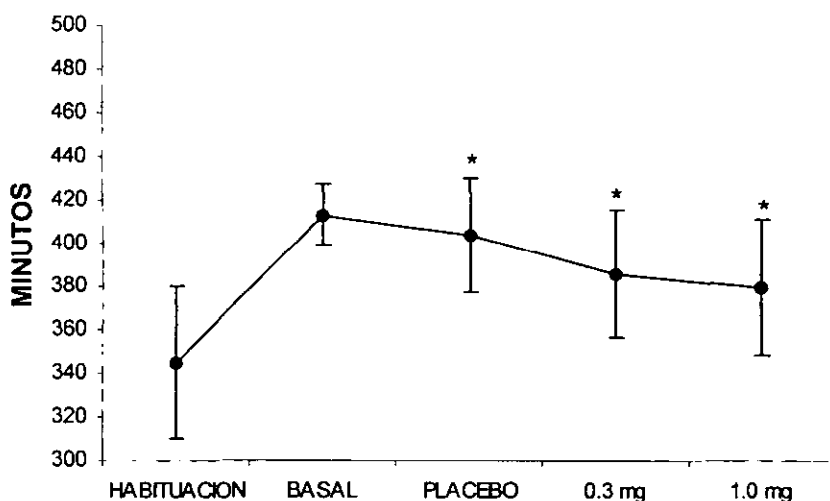
Promedio y error estándar de la eficiencia de sueño.
En las ordenadas se muestra el porcentaje de la eficiencia de sueño y en las abscisas, la maniobra.

*MANOVA: n.s.

14.1.2) Tiempo total de sueño:

El tiempo total de sueño en la noche de habituación fue de 344.84 ± 110.08 minutos y en la noche basal, fue de 413.09 ± 45.36 minutos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el placebo: 403.78 ± 83.58 minutos, 0.3 MG de melatonina: 385.69 ± 93.44 minutos, y 1.0 MG de melatonina: 379.42 ± 99.06 minutos. [$\lambda W = 0.937$; $F(2,8) = 0.268$; $p = 0.772$; potencia = 0.70]. Se observó una tendencia hacia una disminución del tiempo total de sueño cuando los pacientes recibieron 0.3 y 1.0 MG de melatonina.

Figura 29



Promedio y error estándar del tiempo total de sueño(TTS).
En el eje de las ordenadas se muestran los minutos y en las abscisas, la maniobra.

*MANOVA: n.s.

14.1.3) Tiempo total de registro:

El tiempo total de registro en la noche de habituación fue de 458.67 ± 29.95 minutos y en la noche basal fue de 469.16 ± 30.51 minutos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo total de registro entre el placebo: 477.61 ± 23.03 minutos, 0.3 MG de melatonina: 460.96 ± 33.21 minutos y 1.0 MG de melatonina: 462.43 ± 31.47 minutos [$\lambda W = 0.614$; $F(2,8) = 2.517$; $p = 0.142$; potencia = 0.36].

14.1.4) Intervalo del sueño REM:

El promedio para la duración del intervalo del sueño REM, tuvo un valor de 83.47 ± 40.29 minutos en la noche de habituación y de 413.09 ± 45.36 minutos en la noche basal, mientras que el promedio de duración de dicho intervalo fue de 93.72 ± 40.38 minutos con el placebo, 96.49 ± 38.84 minutos con 0.3 MG de melatonina y de 104.37 ± 75.03 minutos con 1.0 MG de melatonina [$\lambda W = 0.967$; $F(2,8) = 0.136$; $p = 0.87$; potencia = 0.06]. Se observó una tendencia hacia una duración mayor de éste intervalo con 1.0 MG de melatonina.

14.1.5) Número de intervalos del sueño REM:

El promedio de número de intervalos del sueño REM fue de 2.7 ± 1.70 durante para la noche de habituación y de 4.7 ± 1.33 para la noche basal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de intervalos del sueño MOR cuando los pacientes recibieron placebo (4.30 ± 1.76), 0.3 MG de melatonina (3.60 ± 2.06) o 1.0 Mg de melatonina (3.20 ± 1.81). No obstante, existió una tendencia hacia un menor número de intervalos con 1.0 Mg de melatonina [$\lambda W = 0.823$; $F(2,8) = 0.860$; $p = 0.45$; potencia = 0.15].

14.1.6) Latencias:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las tres maniobras en el tiempo de latencia para cada una de las fases de sueño. Sin embargo, 1.0 Mg de melatonina produjo un incremento en la latencia para el inicio de la fase 1 de sueño 4.44 minutos en relación con 0.3 Mg de melatonina y 2.06 minutos en relación con el placebo. También 0.3 Mg y 1.0 Mg de melatonina incrementaron latencia para el inicio de la fase 2 de sueño 5.21 y 10.41 minutos respectivamente en relación con el placebo. La dosis de 1.0 Mg de melatonina tendió a incrementar la latencia para el inicio de la fase delta 25.07 minutos en relación con el placebo y 24.11 en relación con 0.3 Mg de melatonina.

Tabla 4: Comparación de la latencia para cada fase de sueño, entre placebo, 0.3 mg y 1.0 mg de melatonina

FASE DE SUEÑO	BASAL media (d.e.)	PLACEBO media (d.e.)	0.3 Mg media (d.e.)	1.0 Mg media (d.e.)
FASE 1	7.84 (±4.63)	10.94 (± 22.13)	8.56 (±7.08)	13.00 (±18.41)
FASE 2	15.42 (±14.04)	11.97 (±14.17)	17.18 (±12.36)	22.38 (±23.62)
FASE DELTA	32.14 (±14.18)	36.50 (±39.21)	37.46 (±18.88)	61.57 (±53.75)
FASE MOR	68.57 (±31.50)	92.40 (±55.48)	99.01 (±35.17)	98.76 (±58.66)

Todos los valores están expresados en minutos.

Modelo general linear: MANOVA:

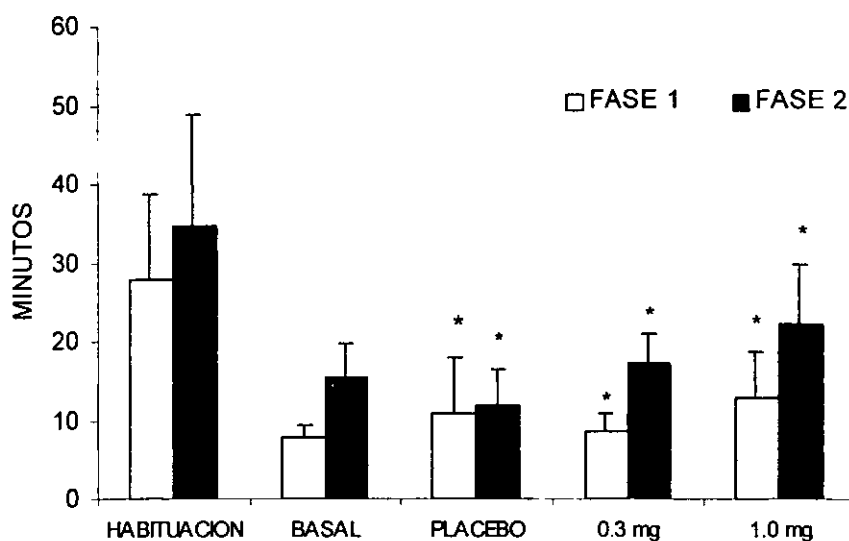
Fase 1 [$\lambda W = 0.922$; $F(2,8) = 0.340$; $p = 0.72$; potencia:0.08]

Fase 2 [$\lambda W = 0.615$; $F(2,8) = 2.51$; $p = 0.14$; potencia:0.36]

Fase Delta [$\lambda W = 0.806$; $F(2,8) = 0.961$; $p = 0.42$; potencia:0.16]

Fase MOR [$\lambda W = 0.974$; $F(2,8) = 0.106$; $p = 0.90$; potencia: 0.06]

Figura 30



Promedio y error estándar para la latencia de las fases 1 Y 2 de sueño.
En el eje de las ordenadas se muestran los minutos y en el eje de las abscisas, la maniobra.

* MANOVA: n.s.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Aunque la media de latencia al primer sueño MOR durante la segunda noche de registro polisomnográfico (basal) fue de 70.99 ± 28.12 minutos, con un rango de 23.16 a 111.54 minutos, cabe mencionar que 5 pacientes, indistintamente de la maniobra en turno, presentaron por lo menos 3 noches cuyas latencias para la primera fase MOR de la noche fueron menores de 65 minutos.

14.1.7) Porcentaje de cada fase en el tiempo total de registro:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cada fase de sueño en el tiempo total de registro.

Tabla 5: porcentaje de cada fase en el tiempo total de registro observado con placebo, 0.3 mg y 1.0 mg de melatonina

FASE DE SUEÑO	BASAL media (d.e.)	PLACEBO* media (d.e.)	0.3 Mg * media (d.e.)	1.0 Mg* media (d.e.)
FASE 1	7.80 (± 3.46)	8.22 (± 5.32)	8.66 (± 4.33)	9.43 (± 7.11)
FASE 2	41.40 (± 9.79)	34.70 (± 19.36)	41.64 (± 12.33)	38.74 (± 16.77)
FASE DELTA	14.87 (± 4.59)	15.88 (± 8.37)	13.18 (± 7.87)	14.92 (± 6.38)
FASE MOR	23.84 (± 4.20)	21.88 (± 6.37)	21.05 (± 5.95)	18.77 (± 7.26)
DESPIERTO	11.58 (± 6.56)	15.68 (± 15.59)	15.45 (± 15.86)	17.34 (± 18.82)

* Modelo general linear, MANOVA:

Fase 1 [$\lambda W = 0.922$; $F(2,8) = 0.340$; $p = 0.72$; potencia: 0.08]

Fase 2 [$\lambda W = 0.845$; $F(2,8) = 0.735$; $p = 0.50$; potencia: 0.13]

Fase Delta [$\lambda W = 0.928$; $F(2,8) = 0.308$; $p = 0.74$; potencia: 0.08]

Fase MOR [$\lambda W = 0.867$; $F(2,8) = 0.616$; $p = 0.56$; potencia: 0.12]

Despierto [$\lambda W = 0.990$; $F(2,8) = 0.039$; $p = 0.96$; potencia: 0.05]

14.1.8) Porcentaje de cada fase en el tiempo total de sueño:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cada fase en el tiempo total de sueño. Sin embargo, con 1.0 mg de melatonina se observó un incremento de 9.2 % en el tiempo de despierto en relación con placebo y de 8.85% en relación con 0.3 mg de melatonina

Tabla 6: porcentaje de cada fase de sueño en el tiempo total de sueño observado durante la habituación, la basal y con placebo, 0.3 mg y 1.0 mg de melatonina

FASE DE SUEÑO	BASAL media (d.e.)	PLACEBO * media (d.e.)	0.3 mg* media (d.e.)	1.0 mg* media (d.e.)
FASE 1	8.84 (±3.84)	10.37 (±8.38)	11.18 (±8.45)	12.81 (±11.13)
FASE 2	46.92 (±9.42)	44.31 (±12.28)	48.62 (±10.68)	45.63 (±14.91)
FASE DELTA	17.03 (±5.24)	19.11 (±9.89)	15.72 (±8.12)	19.44 (±8.88)
FASE MOR	27.19 (±4.93)	25.85 (±5.30)	24.48 (±3.69)	22.12 (±6.67)
DESPIERTO	13.82 (±8.63)	23.29 (±28.75)	23.54 (±31.88)	32.49 (±47.96)

* Modelo general linear, MANOVA.

Fase 1 [$\lambda W = 0.078$; $F(2,8) = 0.340$; $p = 0.72$; potencia: 0.08]

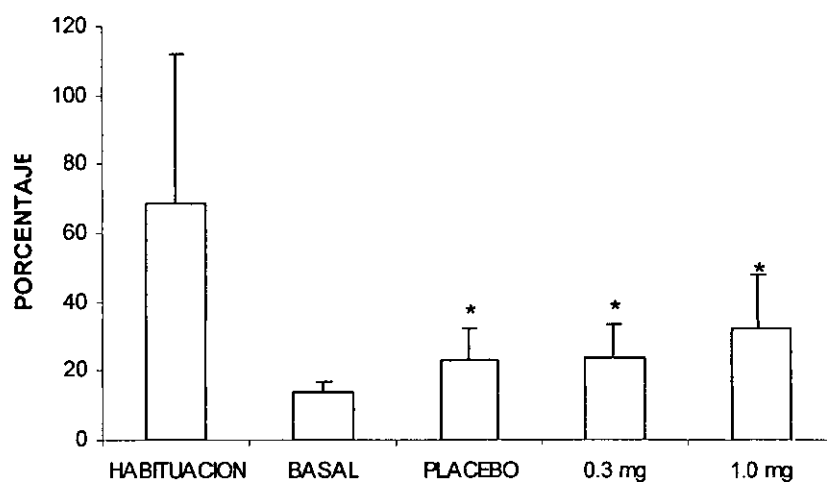
Fase 2 [$\lambda W = 0.845$; $F(2,8) = 0.735$; $p = 0.50$; potencia: 0.13]

Fase Delta [$\lambda W = 0.928$; $F(2,8) = 0.308$; $p = 0.74$; potencia: 0.74]

Fase MOR [$\lambda W = 0.867$; $F(2,8) = 0.616$; $p = 0.56$; potencia: 0.12]

Fase Despierto [$\lambda W = 0.990$; $F(2,8) = 0.039$; $p = 0.96$; potencia: 0.05]

Figura 31



Porcentaje promedio y error estándar de vigilia en el tiempo total de sueño. En el eje de las ordenadas se muestra el porcentaje de vigilia y en el eje de las abscisas, la maniobra.

*MANOVA: n.s.

14.1.9) Número total de cada fase de sueño:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número total de cada fase de sueño entre el placebo, 0.3 mg de melatonina y 1.0 mg de melatonina. Se observó una tendencia a favor de una disminución en el número de fases delta y fases MOR con 1.0 mg de melatonina

Tabla 7: número de fases de sueño durante la noche de habituación, basal y con placebo, 0.3 mg y 1.0 mg de melatonina

FASE DE SUEÑO	BASAL media (d.e.)	PLACEBO* media (d.e.)	0.3 mg* media (d.e.)	1.0 mg* media (d.e.)
FASE 1	11.40 (±4.74)	11.80 (± 6.89)	11.70 (± 5.81)	11.30 (± 4.52)
FASE 2	15.40 (±3.74)	16.30 (± 3.46)	14.70 (± 3.62)	14.30 (± 5.71)
FASE DELTA	4.00 (±0.81)	5.60 (± 2.11)	4.40 (± 2.83)	3.90 (±1.66)
FASE MOR	5.70 (±1.33)	5.30 (±1.76)	4.60 (± 2.06)	4.20 (±1.81)
DESPIERTO	6.40 (±3.20)	6.40 (± 5.14)	6.50 (± 4.24)	5.90 (±2.42)

* Modelo general linear, MANOVA:

Fase 1 [$\lambda W = 0.996$; $F(2,8) = 0.017$; $p = 0.98$; potencia: 0.52]

Fase 2 [$\lambda W = 0.736$; $F(2,8) = 1.240$; $p = 0.34$; potencia: 0.19]

Fase Delta [$\lambda W = 0.479$; $F(2,8) = 4.351$; $p = 0.05$; potencia: 0.57]

Fase MOR [$\lambda W = 0.823$; $F(2,8) = 0.860$; $p = 0.45$; potencia: 0.15]

Despierto [$\lambda W = 0.977$; $F(2,8) = 0.093$; $p = 0.91$; potencia: 0.06]

14.1.10) Tiempo total de cada fase de sueño:

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el placebo, 0.3 mg de melatonina y 1.0 mg de melatonina en el tiempo total de cada fase de sueño. No obstante, la dosis de 1.0 mg de melatonina tendió a incrementar la duración de la fase 1 de sueño 4.64 minutos en relación con el placebo y 3.72 minutos en comparación con 0.3 mg de melatonina. Adicionalmente, la dosis de 0.3 mg de melatonina, tendió a incrementar el tiempo total de la fase 2 en 5.92 minutos en comparación con el placebo y 11.02 minutos en comparación con 1.0 mg de melatonina. También se observó que 1.0 mg de melatonina tendió a disminuir el tiempo total de fase MOR 17.73 minutos en comparación con el placebo y 9.20 en comparación con 0.3 mg de melatonina. La dosis de 1.0 mg de melatonina tendió a incrementar el tiempo total de despierto 9.17 minutos en comparación con el placebo y 10.89 minutos en comparación con 0.3 mg de melatonina.

Tabla 8: duración de cada fase de sueño durante la noche de habituación, basal y con placebo, 0.3 mg y 1.0 mg de melatonina (minutos)

FASE DE SUEÑO	BASAL media (d.e.)	PLACEBO* media (d.e.)	0.3 mg* media (d.e.)	1.0 mg* media (d.e.)
FASE 1	37.02 (±17.31)	39.60 (±26.13)	40.52 (±21.39)	44.24 (±34.27)
FASE 2	193.34 (±42.30)	184.37 (±75.64)	190.29 (±53.30)	179.27 (±77.81)
FASE DELTA	70.34 (±22.84)	74.78 (±36.96)	61.54 (±37.33)	68.61 (±26.69)
FASE MOR	112.37 (±23.24)	105.01 (±33.16)	96.48 (±26.52)	87.28 (±34.86)
DESPIERTO	54.26 (±29.82)	73.83 (±74.07)	72.11 (±76.36)	83.00 (±90.69)

* Modelo general linear, MANOVA:

Fase 1 [$\lambda W = 0.953$; $F(2,8) = 0.196$; $p = 0.82$; potencia: 0.07]

Fase 2 [$\lambda W = 0.978$; $F(2,8) = 0.091$; $p = 0.91$; potencia: 0.06]

Fase Delta [$\lambda W = 0.917$; $F(2,8) = 0.362$; $p = 0.70$; potencia: 0.09]

Fase MOR [$\lambda W = 0.861$; $F(2,8) = 0.644$; $p = 0.55$; potencia: 0.12]

Despierto [$\lambda W = 0.983$; $F(2,8) = 0.086$; $p = 0.93$; potencia: 0.05]

14.2) Variables Subjetivas de la calidad del dormir

14.2.1) Resultados de la calidad del dormir obtenidos a través de diarios de sueño

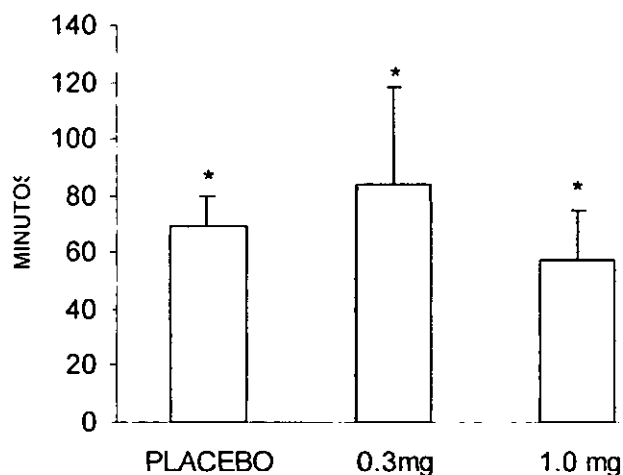
Solo siete pacientes completaron adecuadamente sus diarios de sueño y de ellos se obtuvieron los siguientes resultados.

Cuando los pacientes recibieron 1.0 mg y 0.3 mg de melatonina, tendieron a apagar la luz para acostarse a las 23.16 ± 0.59 horas y 23.19 ± 1.13 horas respectivamente, mientras que cuando recibieron placebo, tal evento ocurrió a las 23.52 ± 0.43 horas [$\lambda W = 0.569$, $F(2,5) = 1.890$; $p = 0.245$; potencia: 0.236], y cuando los pacientes recibieron 1.0 mg de melatonina tendieron a levantarse más temprano (7.17 ± 1.41 horas) que cuando recibieron 0.3 mg de melatonina (7.35 ± 1.24 horas) o placebo (7.36 ± 1.42 horas) [$\lambda W = 0.932$; $F(2,5) = 0.183$; $p = 0.838$; potencia: 0.068].

A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la dosis de 1.0 mg adelantó en 36 minutos la hora de acostarse en relación con el placebo, mientras que la dosis de 0.3 mg los avanzó la hora de acostarse 33 minutos en comparación con el placebo. Así mismo, la dosis de 1.0 mg de melatonina, adelantó la hora de levantarse 18 minutos en relación con el placebo y 17 minutos en relación con 0.3 mg de melatonina.

La latencia subjetiva para el inicio del sueño fue de 57.39 ± 47.21 minutos con 1.0 mg de melatonina, mientras que para 0.3 mg esta fue de 84.38 ± 89.40 minutos y de 69.21 ± 29.10 para el placebo [$\lambda W = 0.881$; $F(2,5) = 0.339$; $p = 0.339$; potencia: 0.119].

Figura 32



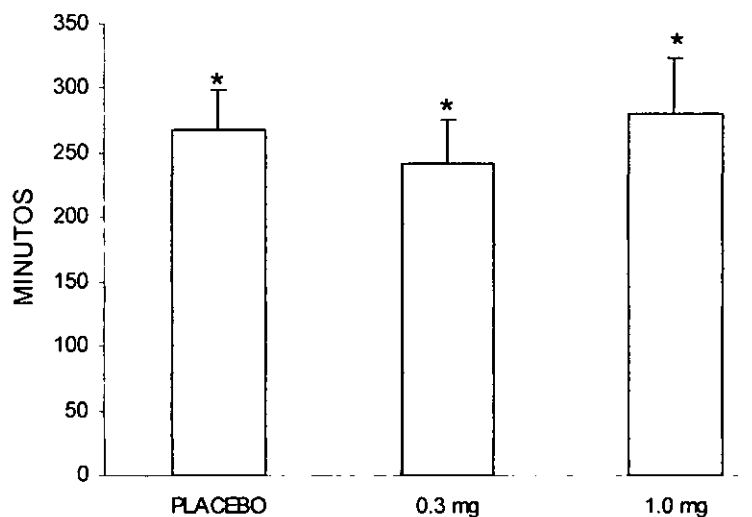
Latencia para el inicio del sueño medida a través de diarios de sueño. En el eje de las ordenadas se muestran los minutos y en el eje de las abscisas, la maniobra.

* MANOVA: n.s.

El número de despertares durante la noche fue de 1.33 ± 0.76 con placebo, 1.31 ± 0.80 con 0.3 mg de melatonina y de 1.52 ± 0.91 con 1.0 mg de melatonina [$\lambda W = 0.779$; $F(2,5) = 0.536$; $p = 0.536$; potencia: 0.116].

El tiempo total de sueño estimado por los pacientes mientras recibieron 1.0 mg de melatonina fue de 5.08 ± 2.26 horas, mientras que con 0.3 mg de melatonina fue de 4.04 ± 1.29 horas y con placebo de 4.46 ± 1.38 horas [$\lambda W = 0.868$; $F(2,7) = 0.382$; $p = 0.701$; potencia: 0.132].

Figura 33



Promedio y error estándar del tiempo total de sueño medido a través de diarios de sueño. En el eje de las ordenadas se muestran los minutos y en el eje de las abscisas la maniobra.

*MANOVA: n.s.

Los pacientes estimaron la calidad de su sueño nocturno en una escala de 0 a 5 (0= nada y 5 = excelente) como 2.00 ± 1.27 con placebo, 2.38 ± 1.12 con 0.3 mg de melatonina y 2.22 ± 1.63 con 1.0 mg de melatonina [$\lambda W = 0.643$; $F(2,5) = 1.387$; $p = 0.332$; potencia: 0.184].

En cuanto al número de siestas, cuando los pacientes recibieron placebo, el promedio fue de 0.42 ± 0.78 , cuando recibieron 0.3 mg de melatonina fue de 0.00 y cuando recibieron 1.0 mg fue de 0.85 ± 1.06 [$\lambda W = 0.532$; $F(2,5) = 2.195$; $p = 0.20$; potencia 0.267]. El promedio del tiempo total de siestas fue de 12.25 ± 24 minutos con placebo, de 0.00 con 0.3 mg de melatonina y de 49.28 ± 60.45 minutos con 1.0 mg de melatonina.

14.2.2) Resultados de la calidad del dormir obtenidos a través de escalas análogo visuales.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas por medio de escalas análogo visuales, con relación a la cantidad y calidad del sueño nocturno y las ensoñaciones.

Tabla 9: valoración de la calidad y cualidad del sueño nocturno y de las ensoñaciones por medio escalas análogo visuales

Pregunta	BASAL media (d.e.)	Placebo media (d.e.)	0.3 mg media (d.e.)	1.0 mg media (d.e.)	F	p	potencia
¿Cómo durmió?	41.55 (±29.13)	36.77 (±33.74)	37.44 (±29.65)	39.88 (±28.59)	0.84	0.55	0.141
¿Cuánto descansó?	54.00 (±31.81)	34.00 (±33.93)	38.33 (±28.07)	37.44 (±27.78)	1.71	0.28	0.247
¿Cuánto soñó?	21.88 (±19.01)	21.55 (±26.33)	23.33 (±31.71)	24.88 (±29.02)	0.76	0.59	0.132
¿Qué tan emocionantes fueron sus sueños?	16.66 (±19.08)	8.44 (±11.00)	10.66 (±20.76)	13.11 (±21.88)	2.43	0.17	0.339
¿Qué tan agradables fueron sus sueños?	15.88 (±21.64)	13.55 (±20.25)	25.55 (±31.42)	18.77 (±24.73)	2.40	0.18	0.335
¿Qué tan extraños fueron sus sueños?	16.11 (±21.69)	6.66 (±9.39)	10.88 (±26.03)	9.22 (±19.95)	1.10	0.44	0.172
¿Qué tan desagradables fueron sus sueños?	6.88 (±11.96)	5.66 (±9.19)	1.11 (±2.42)	0.88 (±1.83)	0.77	0.58	0.133
¿Qué tan angustiantes fueron sus sueños?	10.11 (±17.06)	6.77 (±14.43)	0.55 (±1.66)	1.55 (±3.43)	1.00	0.48	0.159
¿Qué tan eróticos fueron sus sueños?	0.00	2.00 (±6.00)	0.77 (±2.33)	0.33 (±1.00)	1.00	0.34	0.143
¿Qué tan vívidos fueron sus sueños?	24.22 (±28.49)	11.88 (±22.40)	25.44 (±36.20)	13.77 (±26.61)	2.35	0.18	0.392

14.3) Efectos secundarios:

La tabla número 8 muestra la frecuencia de los efectos secundarios observados con placebo, 0.3 y 1.0 mg de melatonina. La prueba de X^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas en ningún síntoma o signo, entre las tres maniobras.

Tabla 10: frecuencia de efectos secundarios

SÍNTOMA o SIGNO	Placebo	0.3 mg	1.0 mg
Olvidos	3	3	5
Temblor	2	1	1
Sedación	1	1	1
Cefalea	1	1	0
Pesadillas	2	2	1
Nerviosismo	3	2	2
Inquietud	3	2	2
Debilidad	1	0	0
Pesantez	3	0	0
Congestión nasal	1	0	1
Hiperfagia	1	3	2
Taquicardia	0	0	2
Constipación	0	0	3
Prurito	0	0	2
Euforia	1	2	2
Hiperactividad	1	0	1
Parestesias	1	1	2
Sequedad oral	1	0	2
Náuseas	1	1	1
Diaforesis	1	1	1
Tinnitus	1	1	1
Mareo	1	1	1
Dificultad para la micción	1	2	1
Disminución de la libido	0	0	2
Sialorrea	0	1	0
Dolores generalizados	0	0	1

15) DISCUSIÓN:

Los resultados de éste estudio sugieren que no existen diferencias entre placebo y dos dosis de melatonina sobre la calidad y cantidad del sueño nocturno. No obstante, se observaron las siguientes tendencias: a.-) disminución de la latencia para el inicio del sueño reportada por los pacientes, b.-) disminución de la eficiencia de sueño y el tiempo total de sueño medidos por polisomnografía nocturna c.-) Un avance de fase tanto en la hora para acostarse como para levantarse con 1.0 mg de melatonina y d.-) las ensoñaciones fueron más agradables y menos angustiantes que con el placebo.

Nuestros resultados son diferentes a los observados en estudios realizados en sujetos sanos. La primera razón para tal discordancia es que obviamente se trata de poblaciones muy distintas y por lo tanto los resultados de tales estudios no pueden ser generalizados a pacientes con una patología del dormir crónica como es el caso del presente estudio. Otra razón para tal discordancia es que, en general, las dosis utilizadas en los primeros estudios realizados entre el año de 1960 y 1990, fueron mucho mayores a las estudiadas en el presente trabajo(Ej. 80,200 y 250 mg/día).

Al analizar los estudios realizados desde 1990 a la fecha, se puede observar una tendencia hacia la disminución de las dosis y a la inclusión de pacientes con insomnio. Los estudios realizados por Zhdanova I.V. y colaboradores en 1995 a y por Haimov y colaboradores en 1995, los cuales fueron realizados con pacientes insomnes ancianos y con dosis de 0.3 mg, 1 mg y 2 mg de melatonina, mostraron una disminución de la latencia en el inicio del sueño y una disminución de los movimientos corporales durante la noche, sin embargo, dado que en estos estudios no se utilizaron criterios específicos basados en alguna clasificación sobre trastornos del dormir que aportaran la información necesaria para tener una idea sobre el origen y la naturaleza del síntoma, es difícil concluir si estos pacientes sufrían algún tipo de insomnio similar al insomnio primario, dado que cabe la posibilidad de que se tratara de un insomnio secundario a un trastorno de adaptación con estado de ánimo ansioso o depresivo, o insomnio secundario a alguna patología del dormir, psiquiátrica, médica, o por el uso de sustancias, o bien, una mezcla de tales padecimientos.

Otra diferencia crucial es que se utilizó actigrafía de muñeca para medir los movimientos corporales y reportes subjetivos sobre la latencia del inicio del sueño y no utilizaron polisomnografía nocturna. Por lo tanto, es razonable concluir que tales diferencias metodológicas expliquen las discrepancias reportadas por aquellos estudios y el presente trabajo.

Por otro lado, nuestros hallazgos son compatibles con los resultados publicados por James S. y colaboradores, Ellis C.M. y cols en 1996, Hughes R J y colaboradores 1998, Dawson D y colaboradores 1998 y realizados con dosis de 0.5, 1.0 mg y 5 mg de melatonina en pacientes con diagnóstico de insomnio psicofisiológico de acuerdo a la clasificación internacional de los trastornos del dormir y no encontraron diferencias significativas en la calidad y cantidad del sueño nocturno medidos a través de escalas análogo visuales y polisomnografía nocturna. Por lo tanto es posible concluir que dosis de melatonina en el rango de 0.3 mg a 1.0 mg no aportan un beneficio clínico significativo para pacientes con insomnio primario o insomnio psicofisiológico o insomnio primario.

Como se precisa en la sección de resultados, el 50% de la muestra presentó por lo menos tres noches con una latencia al primer sueño MOR de la noche menor de 65 minutos, esto ocurrió sin relación alguna con la maniobra en turno, es decir, se presentó tanto con placebo, 0.3 y 1.0 mg de melatonina. Es probable que algunos pacientes diagnosticados con insomnio primario padezcan en realidad de un trastorno afectivo de tipo depresivo cuya severidad no sea suficiente para cumplir con los criterios del D.S.M.-IV requeridos para ser diagnosticados como episodio depresivo mayor o distimia. Alternativamente tal hallazgo podría interpretarse de dos maneras diferentes.

La disminución de la latencia al primer sueño MOR de la noche es un marcador biológico inespecífico para el insomnio primario como lo es para el episodio depresivo mayor, la esquizofrenia, el trastorno límite de la personalidad o los trastornos de la alimentación, todas ellas patologías que cursan con insomnio, o simplemente se trata de un "rebote" del sueño MOR, reflejo de una mejoría en el dormir cuando los pacientes duermen en un lugar diferente al habitual para dormir como sucede en el insomnio psicofisiológico.

El avance de fase producido por 1.0 mg de melatonina, es consistente con estudios anteriores que han reportado tal efecto (Dhaltiz M. y cols, 1991) y esto constituye la base empírica para la administración de la hormona en el síndrome de fase retardada del dormir, "jet-lag" y trastorno del dormir secundario a cambio de horario o "shift work", sin embargo, en el presente estudio tal avance no fue mayor a 30 minutos lo que pone en duda su eficacia clínica para el tratamiento de tales trastornos del ciclo circadiano.

Por último, en el presente trabajo se observó que existe una tendencia hacia una cualidad más agradable de las ensoñaciones con 1.0 mg de melatonina. Hasta donde sabemos, el presente trabajo es el primer estudio controlado que evalúa la calidad de las ensoñaciones tras la administración de melatonina y de ser reproducidos en estudios ulteriores, abre un campo nuevo para la investigación clínica acerca del tratamiento farmacológico de las parasomnias así como de la neurobiología de los procesos oníricos.

16) AGRADECIMIENTOS:

Agradezco de manera especial a la Dra. Marta P. Ontiveros Uribe por la asesoría y valiosa cooperación en la aplicación del S.C.I.D. a los pacientes que participaron en el presente estudio, así mismo agradezco la asesoría y facilidades prestadas para la realización del siguiente trabajo al Dr. Augusto Fernández Guardiola, Rodrigo Fernández Mas, Dra. Gloria Benítez-King, Lic. Lourdes Montes. , Lic. Karina Simón Arceo, Isidoro Camacho García y Fernando Jiménez Peña.

17) BIBLIOGRAFIA Y LECTURAS RECOMENDADAS:

- Akerstedt T., Froberg J., Friberg y colaboradores Melatonin excretion, body temperature and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation. *Psychoneuroendocrinology*, 4:219-225,1979.
- Almeida M.L., Valles S.V., Moreno A. J., Chavez B. R, García M. J., Cortés S. J., Heinze M.H. Relation of serum cholesterol, lipid serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiatry and Neurosci*. 25:371-377,2000.
- Amaral D. G. Price J. L. Pitkanen A. & Carmichael S.T. Anatomical Organization of the Primate Amygdaloid Complex. In J. P. Aggleton (Ed.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. (PG. 1-66). New York: Wiley-Liss, Inc. 1992.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Anton -Tay F., Díaz J.L., Fernández- Guardiola A., on the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci*, 10: 841-850,1971.
- Anton –Tay F. Melatonin. Effects on brain function. In: Costa E, Gessa G.L., Sandler M., and Eds. *Serotonin new vistas: biochemistry and behavioral and clinical studies*. Advances in clinical pharmacology. New York: Raven Press, 1974.
- Ardent J., Borbely A.A., Franey C., Wright J. The effects of chronic small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. *Neurosci Lett*, 45:317-321,1984.
- Ardent J., Bojkowski C., Franey C. y colaboradores Immunoassay of 6-hidroxymelatonin sulphate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab*. 60: 1166-1173, 1985.
- Aserinsky E. & Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118, 273-274. 1953.
- Attenburrow M., Sharpley A.L., Cowen P.J. The acute effects of low dose melatonin on sleep. Presented at the meeting of the British Association for Psychopharmacology. King's College, Cambridge, U.K., 1995 (abstract).
- Axelrod J.: The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*, 184:1341-1348,1974.
- Baghdoyan H. A., Rodrigo- Angulo M. L., McCarley R. W. & Hobson J. A. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res*, 306: 39-52, 1984.

- Baker T.L., Dement W.C. Canine narcolepsy-cataplexy syndrome: Evidence for an inherited monoaminergic-cholinergic imbalance. In McGinty D.J., Drucker – Colín R., Morrison A., Parmeggiani P.L. (eds): *Brian mechanisms of sleep*. New York, Raven Press, PG 199-234,1985).
- Benca R.M. Mood Disorders. In: Kryger M.H., Roth MH, Dement WC Eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia Saunders, 899-913,1994.
- Benitez-King G., Anton Tay F. Calmoduline mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia*, 49:635-641,1993.
- Benítez-King G. Mecanismo de acción intracelular del neuromodulador melatonina: Estado actual y perspectivas. *Salud Mental* 19:58-61,1996.
- Berger H. Über das Electroenkephalogram des Menschen. Zweite Mitteilung. *J Psych Neurol*, 40:160-179, 1930.
- Bizzi E. & Brooks D. C. Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during sleep. *Arch Ital Biol*, 101: 666-680, 1963.
- Bliwise D.L. Sleep in Normal Aging and Dementia. *Sep*, 16:40-81,1993.
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique ET activité électrique corticale. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6:119, 1954.
- Bourgin P., Escourrou P., Gaultier C. & Adrien J. Induction of rapid eye movement sleep by carbachol infusion into the pontine reticular formation in the rat. *Neuroreport* 6: 532-536, 1995.
- Bourgin P., Lebrand C., Escourrou P., Gaultier C., Franc B., Hamon M. & Adrien J. Vasoactive intestinal polypeptide microinjections into the oral pontine tegmentum enhance rapid eye movement sleep in the rat. *Neuroscience*, 77, 351-360, 1997.
- Braun A.R., Balkin T.J., Wesensten N.J., Gwady F., Carson R.E., Varga M., Baldwin P., Belenky G. & Herscovitch P. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movements sleep. *Science*, 279 (5347): 91-95, 1998.
- Brazier M. A. B. Stimulation of the hippocampus in man using implanted electrodes. In M. A. B. Brazier (Ed.), *RNA and Brain Function, Memory and Learning*. (PG. 299-310). Berkely: University of California Press. 1966.
- Bremer F. Analyses des processus corticaux de l'éveil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 13: 125-134, 1960.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*.16: 186-195,1997.

- Busby K., Pivik R.T. Failure of high intensity auditory stimuli to affect behavioral arousal in children during first sleep cycle. *Pediatr Res.* 17: 802-805, 1983.
- Cajochen C., Krauchi K., Mori D. Melatonin increases sleepiness and theta activity in the wake EEG, but does not affect sleep EEG except to lengthen the first REM episode. *Soc Light Ther Biol Rhythms*, 7:12, 1995 (abstract).
- Calvo J.M. & Fernández-Guardiola A. Phasic activity of basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep*, 7: 202-210. 1984.
- Calvo J. M., Datta S., Quattrochi J. & Hobson J. A. Cholinergic Micro stimulation of the Peribrachial Nucleus in the Cat Delayed and Prolonged Increases in REM Sleep. *Arch Ital Biol*, 130:285-301, 1992.
- Calvo J. M., Simón-Arceo K. & Fernández-Mas R. Prolonged enhancement of REM sleep produced by carbachol microinjection into the amygdala. *Neuroreport*, 7:577-580, 1996.
- Carskadon M.A., Dement W.C. Sleepiness in the normal adolescent. En Guilleminault (ED). *Sleep and Its Disorders in Children*. New York, Raven Press, PG 53-66, 1987.
- Carskadon M.A. & Dement C.W. Normal Human Sleep: An overview. *Principles and Practice of sleep medicine*. Kryger M.H., Roth T., Dement C.W. Philadelphia Saunders, 16-25, 1994.
- Cespuglio R., Gomez M. E., Walker E. & Jouvet M. Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 47: 289-308, 1979.
- Cespuglio R., Faradji H., Gomez M. E. & Jouvet M. Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. *Neurosci Lett*, 24:133-138, 1981.
- Cohen J. F tests on means in the analysis of variance and covariance. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press, 384, 1977.
- Costa E Silva J., Chase M., Sartorius N. y Roth T. Special Report From a Symposium Held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: An Overview of Insomnias and Related Disorders-Recognition, Epidemiology, and Rational Management. *Sleep*. 19 (5), 412-416, 1996.
- Cramer H., Rudolph J., Consbruch U., y colaboradores On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 11: 187-191, 1974.
- Culebras A. & Moore J. T. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 39: 1519-1523, 1989.

- Chastrette N, Cespuglio R. Influence of pro-opio-melanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat. *Neurosci Lett*, 62:365,1985.
- Chastrette N., Cespuglio R. & Jouvet M. Pro-opio-melanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat. Part 1. Hypnogenic properties of ACTH derivatives. *Neuropeptides*, 15:61-74, 1990.
- Czeisler C.A., Zimmerman J.C., y colaboradores. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* 2:329-346,1980(a).
- Czeisler C.A., Weitzman E.D., Moore-Ede M.C. y cols. Human Sleep: Its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210:1264-1267,1980(b).
- Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*, 337:1121-1124,1991.
- Dawson D, Rogers NL, Cameron J. Effect of sustained Nocturnal Transbucal Melatonin Administration on Sleep and Temperature in Elderly Insomniacs. *Journal of Biological Rhythms*, 13: 532-538,1998.
- Delorme J. F., Jeannerod M., & Jouvet M. Effets remarquables de la reserpine sur l'activite EEG phasique ponto-geniculo-occipitale. *C R Soc Biol (Paris)*, 159: 900-903, 1965.
- Dement W. C. & Kleitman N. The relation of eye movement during sleep to dream activity. *J of Experimental Psychology*, 53: 339-346,1957.
- Detari L., Vanderwolf C.H. Activity of identified cortically projecting and other basal forebrain neurons during large slow waves and cortical activation in anaesthetized rats. *Brain Res*, 437: 1987.
- Dijk D.J., Shanahan T.L., Duffy J.F. Melatonin, sleep consolidation, body temperature, slow-wave and sleep spindle activity: Phase relations of the circadian rhythms during forced desynchrony. *Sleep Res*, 24(a): 162,1995.
- Dijk D.J., Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and sleep EEG. *J of Biol Rhythm*, 12:627-635,1997.
- Dolabela A. & Singer W. The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus in the cat: identification of cholinergic monoaminergic elements. *J Comp Neurol*, 259: 92-121, 1987.
- Dollins A.B., Zhdanova I.V., Wurtman R.J., Lynch H. Effects of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Sci USA*. 91:1824-1828,1994.
- Dubocovich M.L., Melatonin Receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*; 16:50-56,1995.

- Dusan-Peyrethon D. & Froment J. L. Effets du disulfiram sur les états de sommeil chez le chat. *C R Soc Biol (Paris)*, 162: 2141-2145, 1968a.
- Dusan-Peyrethon D., Peyredion J. & Jouvet M. Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par alpha methyldopa. *C R Soc Biol (Paris)*, 162: 116-118, 1968b.
- Edgar D.M., Dement D. W., Fuller C.A. Effect on SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci*, 13: 1065-1079, 1993.
- El Kafi B., Cespuglio R., Léger L., Marinesco S. & Jouvet M. Is the Nucleus Raphe Dorsalis a Target for the Peptides Possessing Hypnogenic Properties. *Brain Res*, 637: 211-221, 1994.
- El Kafi B., Léger L., Seguin S., Jouvet M. & Cespuglio R. Sleep permissive components within the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res*, 686(2): 150-159, 1995.
- Ellis C.M., Lemmens G., Parkes D. Melatonin and Insomnia, *J Sleep Research*.5: 61-65, 1996.
- Feinberg I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatric Res*, 17:319-334, 1983.
- Fellenberg A.J., Phillipou G., Seamark R. F. Urinary 6-Sulphatoxymelatonin excretion and melatonin production rate: studies in sheep and man. In pineal function (ed. C.D. Matthews and R.F. Seamark). Elsevier/North Holland Biomedical press, Amsterdam. 143-150, 1981.
- Fernández-Guardiola A. Reminiscences elicited by electrical stimulation of the temporal lobe in humans. In Drucker-Colin R. & McGaugh J. L. (Eds.), *Neurobiology of Sleep and Memory*, (pp. 273-280). New York: Academic Press, 1977.
- Fernández-Guardiola A., Jurado J. L. & Calvo J. M. Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling, In Wada J. A. (Ed.), *Kindling 2*, (pp. 123-135). New York: Raven Press, 1981.
- Ford D.E. & Kamerow D.B. Epidemiology Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders. *JAMA*. 262: 1479-1484, 1989.
- Freeman F.R., Salinas García R.F., Ward J.W. Sleep Patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36:657, 1974.
- Gaillard J.M.: Benzodiazepines and GABA-ergic Transmission. Kryger M.H., Roth M.H., Dement W.C. (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia Saunders, PG 349-354, 1994.

- Garfinkel D., Laudon M., Zisapel y colaboradores Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *The Lancet*, 346: 541-544, 1995.
- Gillette M.U., McArthur A.J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behav Brain Res*.73: 135-139,1996.
- Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. y colaboradores. Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 36:85-90,1979.
- Golombek D.A., Pévet P., Cardinali D. Melatonin effects on behavior: possible mediations by central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev* 20:403-412,1996.
- Gruen I. , Martínez A., Cruz C., Aranday F., Calvo J.M. Características de los fenómenos emocionales en las ensoñaciones de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. *Salud Mental*, 20:8-15,1997.
- Haimov I., Laudon M., Souroujon M. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ*, 309:167,1994.
- Hajak G., Rodenbeck A., Staedt J., Bandelow B. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of Pineal Research*.19: 116-122,1995.
- Halgren E., Walter R. D., Cherlow D. G. & Crandali P. H. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, 101: 83-117, 1978.
- Hauri P. Primary Insomnia. En *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Kryger M.H., Roth T, Dement W.C. (eds). W.B. Saunders Company Philadelphia, 494-499,1994.
- Heinze M.G., Benítez-King G, Bauer J. Melatonina y Depresión. *Salud Mental*, 13:39-44,1990.
- Hendricks J. C., Morrison A. R. & Mann G. L. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depends on pontine lesion site. *Brain Res*, 239: 81-105, 1982.
- Henley K. & Morrison A. R. Release of organized behavior during desynchronized sleep in cats with pontine lesion. *Psychophysiology*, 6: 245, 1969.
- Hernández Peón R. A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. In Jouvet M. (Ed.), *Aspects anatomofonctionnels du sommeil*, (pp. 63-68). Paris: Centre N. Recherche Scientifique, 1965.
- Hess W. R. Das schlafsyndrom als folge dienzephaler reizung. *Helv Physiol Pharm. Acta*, 2: 305-344, 1944.

- Hess W. R. Das zeischenhirn: syndrome, lokalizationen funktionen. Basilea: Schabe, 1949.
- Hobson J.A., McCarley R.W, Wyzinsky P.W. and Pivik R.T. Reciprocal tonic firing by FTG and LC neurons during the sleep-waking cycle. *Sleep Res*, 2: 29-34, 1973.
- Hughes R.J., Badia P., French K.P., Santiago L. Melatonin induced changes in body temperature and daytime sleep. *J sleep Res*, 1:111 (abstract), 1994.
- Hughes R.J. & Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep*, 20: 124-131,1997.
- Hughes R.J., Sack R.L., Lewy A.J. The Role of Melatonin and Circadian Phase in Age-related Sleep-maintenance Insomnia: Assessment in a Clinical Trial of Melatonin Replacement. *Sleep*. 21:52-68,1998.
- Iguchi H., Kato K.I., Ibayashi H. Melatonin Serum Levels and Metabolic Clearance in Patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 54: 1025-1027,1982a.
- Iguchi H., Kato K.J., Ibayashi H. Age – dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 55:27-29,1982b.
- Jacobs J. A., Henriksen S. J. & Dement W. C. Neurochemical bases of the PGO wave. *B-rain Res*, 48: 406-411, 1972.
- James S.P., Mendelson W.B., Sack D.A. The Effect of Melatonin on Normal Sleep. *Neuropsychopharmacology*. 1: 41-44, 1987.
- James S.P., Sack D.A., Rosenthal N.E. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology*. 3: 19-23, 1990.
- Jan J.E., Espezel H., Appleton R.E. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Ed Child Neurol*, 36:97-107,1994.
- Jasper H.H., Kahn R.T., Elliot K.A.C. Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science*, 147:1448,1965.
- Jeannerod M., Mouret J. & Jouvet M. Effets secondaires de la dâfferentation visuelle sur l'activit e electrique phasique ponto-geniculo-occipitale du sommeil paradoxal. *J. Physiol (Paris)*, 57: 255-256, 1965.
- Johansson O., Hokfelt T., Elde R.P. Immunohistochemical distribution of somatostatin-like immunoreactivity in the central nervous system of the adult rat. *Neuroscience* 13:265,1984.

- Jones B. E. & Beaudet A. Distribution of acetylcholine and catecholamine neurons in the cat brainstem: a choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol*, 261:15-35, 1987.
- Jones B.E. Basic Mechanisms of Sleep-Wake States. In: Kryger M.H., Roth MH, Dement WC Eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia Saunders, 145-162, 1994.
- Jouvet M., Michel F. & Courjon J. Sur un stade d'activite electrique cerebrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C R Soc Biol (Paris)*, 153:1024-1028, 1959.
- Jouvet M. & Delorme J. F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol (Paris)*, 159:895-899, 1965a.
- Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev*, 47: 117-177, 1967.
- Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. In Jouvet M. & Moruzzi G. (Eds.), *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness*. Reviews of Physiology,(166-307). New York: Heidelberg, 1972a
- Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of sleep-waking cycle. *Ergeb, Physiol* 64:165,1972b.
- Jouvet M. Mecanismes des etats de sommeil. In Benoit O. (Ed.), *Physiologie du Sommeil*, (PG, 1-18). New York, Mexico: Masson, 1984a.
- Jouvet M. Neuromediateurs et facteurs hypnogenes. *Rev Neurol*, 140: 389,1984 b.
- Karacan I., Moore C.A. Genetics and human sleep. *Psychiatric Ann*, 9:11-23,1979.
- Kaur S., Saxena R. N. & Mallick B. N. GABA in locus coeruleus regulates spontaneous rapid eye movement sleep by acting on GABA(A) receptors in freely moving rats. *Neuroscience Letters*, 223(2): 105-108, 1997.
- Kupfer D.J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 11:159-174,1976.
- Kupfer D.J., Spiker D.J., Rossi A. y cols. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry*, 138:429-434,1981.
- Lack L., Kalucy R., Balfour R. Insomniacs has less decrease in body temperature following sleep onset. *Sleep Res*. 17:209,1988.
- Lamberg Lynne. Melatonin Potentially Useful but Safety, Efficacy Remain Uncertain. *JAMA*, 276: 1011-1014, 1996.

- Lavie P. Ultra short sleep-waking schedule III."Gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*63: 414-425,1986.
- Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. Isolation of Melatonin and 5-metoxindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem*, 235:1992-97,1960.
- Lerner A.B., Case J.D. Melatonin. *Fed Proc*, 19:590-592, 1960
- Lewy A.J., Ahmed S., Jackson J.M.L., Sack R.L. Melatonin Shifts circadian rhythms according to phase-response curve. *Chronobiol Int.*9: 380-392,1992.
- Lieberman H.R., Waldhauser F., Garfield G., Lynch H. J., Wurtman R.J. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brian Res*, 323:201-207,1984.
- Lieberman H.R.& Lea A.E. Melatonin: effects on sleep and behavior in man. In *Melatonin. Clinical Perspectives.* Miles A., Philbrick D.R., Thompson C. (eds.). Oxford University press, New York, PG, 118-127, 1988.
- Lynch H.J. & Wurtman R.J. Daily Rhythm in human urinary melatonin. *Science*, 187:169-171,1975.
- Macfarlane J.G., Cleghorn J.M., Brown G. M. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time on daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biological Psychiatry.* 30: 371-376, 1991.
- Maquet P., Peters J. M., Aerts J., Delfiore G., Degueldre C., Luxen A. & Franck G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596): 163-166, 1996.
- Markand O.N., Dyken M. L. Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology*, 26: 769, 1976.
- Matsumoto J. & Jouvet M. Effets de reserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux etats de sommeil. *C R Soc Biol (Paris)*, 158: 2137-2140, 1964.
- Mellinger G.D., Balter M.B., Uhlenhuth E.H. *Insomnia and Its Treatment; Prevalence and Correlates.* *Arch Gen Psychiatry*, 42:225-232,1985.
- Michel F., Jeannerod M., Mouret J., Rechtschaffen A. & Jouvet M. Sur les mecanismes de l'activite de pointes au niveau de systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil. *C R Soc Biol (Paris)*, 158, 103-106, 1963.
- Míguez J.M. & Aldegunde M. Changes in the hypothalamic serotonergic function may mediate the endocrine effects of melatonin. *J Physiol. Biochem*, 54:239-246,1996.
- Mikiten T., Niebyl P. & Hendley C. EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. *Fed, Proc Am Soc Exp Biol*, 20: 327, 1961.

- Mitani A., Ito K., Hallanger A. E., Wainer B. H., Katoaka K., & McCarley R. W. Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculo- pontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field. *Brain Res*, 451: 397-402, 1988.
- Monnier M., Sauer R. Hatt A.M. The activating effect of histamine on the central nervous system. *Int Rev Neurobiol*, 12: 265,1970.
- Morgan P.J., Barrett P., Howell H.E. y colaboradores. Melatonin Receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance *Neurochem Int*; 24:101-146,1994.
- Moruzzi G. & Magoun H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1: 455-473, 1949.
- Moruzzi G. The sleep-waking cycle. In Jouvet M. & Moruzzi G. (Eds.), *Neurophysiology and Neurochemistry of sleep and wakefulness*, (pp. 1- 1 65). Heidelberg, New York: Reviews of Physiology, 1972.
- Mouret J. R., Jeannerod M. & Jouvet M. L'activite electrique du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *J Physiol (Paris)*, 55: 305-306, 1963.
- Nagtegaal J.E., Kerkhof G.A., Smits M.G. A placebo-controlled crossover study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Research*, 7:135-143,1998.
- National Institute of Mental Health, Consensus Development Conference: Drugs and Insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA*, 251:2410-2414,1984.
- Nave R., Peled R., Lavie P. Melatonin Improves evening napping. *Eur J Pharmacol*, 275:213-216,1995.
- Nave R., Herer P., Haimov I. y colaboradores Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime in humans: lack of antagonism by flumazenil. *Neurosci Lett* .214:123-126,1996.
- Nickelsen T., Demisch L., Demisch K. Influence of sub chronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo controlled, double-blind trial. *J Pineal Res*, 6. 325-334,19989.
- Nitz D. & Siegel J. M. GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *Am J Physiol Regul Integr C*, 40: 1707-1712, 1996.
- Nitz D. & Siegel J. M. GABA release in the dorsal raphe nucleus: Role in the control of REM sleep- Rapid Communication. *Am J Physiol-Regul Integr C*, 42(1): 451-455, 1997.
- Nofzinger E.A. Mintun M.A. & Wiseman M.B. *Brain Research*, 770: 192-201, 1997.
- Obál F. DSIP, DSIP analogues, VIP, GRF and CCK on sleep in the rat. *Clin Neuropharmacol*, 4:459-461, 1986.

- Parmeggiani P.L. Temperature Regulation During Sleep: A study in Homeostasis. En Orem J, Barnes C.D. (eds): Physiology in Sleep. New York in Academic Press, PG 98-143,1980.
- Penfield W. P. & Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain*, 86:595-696, 1963.
- Perenin M. T. & Jeannerod M. Lésions internucléaires: effets sur la motricité oculaire pendant l'éveil et le sommeil paradoxal chez le chat. *Brain Res* 3, 2: 299-310, 1971.
- Pieron H. Anonymous, Le problème physiologique du sommeil. (PG. 1-520). Paris: Masson, 1913.
- Portas CH., Bjorvatn, Ursin R. Serotonin and the sleep / Wake cycle: special emphasis on micro dialysis studies. *Progress in Neurobiology*, 60:13-35,2000.
- Prinz P. Sleep patterns during healthy aged: Relationship with intellectual function. *J Gerontol* 32:179-186,1977.
- Prinz P. N., Peskind E.R., Vitaliano P.P. y cols. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects *J. Am Geriatr Soc* 30:86-93,1982.
- Quattrochi J., Mamelak A. N., Macklis J. D., Madison R. & Hobson J. A. Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol fluorescent micro spheres. *Science*, 245: 984-986, 1989.
- Rappert S.M. & Weaver D.R. Melatonin Madness. *Cell*. 83:1-4,1995.
- Rechtschaffen A. & Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. L.A. Brain Information service/ Brain research institute. PG 1-60, 1968.
- Redman J. & Armstrong S. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science*.219: 1089-1091,1983.
- Reid K., Cameron V.D., Dawson D. Day-time melatonin administration: Effects on core temperature and sleep onset latency *J Sleep Res*. 5: 150-154,1996.
- Reiter J.R. Comparative aspects of pineal melatonin rhythms in mammals. *Atlas of Science*, 3761:111-116,1988a.

- Reiter R.J. Neuroendocrinology of Melatonin In: Melatonin, Clinical Perspectives. Miles A., Philbrick D.R., Thompson C. (eds.) Oxford University Press, New York, PG, 1-42, 1988b.
- Renaud L.P., Martin J.B., Brazeau P. Depression action of TRH, LHRH and somatostatin on activity of central neurons. *Nature* 255:233,1975.
- Reppert S.M. Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. *J Biol Rhythms*. 12:528-534,1997.
- Reppert S.M., Weaver D.R., Rivkees S.A. Putative Melatonin Receptors in a human biological clock. *Science*, 242:78-81,1988.
- Riou F., Cespuglio R. & Jouvet M. Endogenous peptides and sleep in the rat: III the hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide. *Neuropeptides*, 2: 265-277, 1982.
- Sack R.L., Lewy A.J., Blood M.L. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms*. 6:249-261,1996.
- Sack R.L., Lewy A.L., Erb D.L. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Research*, 3:379-388,1986.
- Sack R.L., Blood M.L., Lewy A.J. Melatonin administration to night shift workers: an update. *Sleep Res*, 24: 539 1995.
- Sack L. Huges R.J., Dale M.E., and Lewy A.J. Sleep-Promoting Effects of Melatonin: At What Dose, in Whom, Under What Conditions, and by What Mechanisms. *Sleep*: 20:908-915,1997a.
- Sack R.L., Lewy A.J., Hoban T.M. Free-running melatonin rhythms in blind people: phase shifts with melatonin and triazolam administration. In Rensing L, Van der Heiden U, Mackley MC, Eds. *Temporal disorder in human oscillatory systems*. Heidelberg: Springer-Verlag, 219-224. 1997b.
- Sach J., Ungar J., Waser P.G., Borbely A.A. Factors in cerebrospinal fluid affecting motor activity in the rat. *Neurosci Lett*, 2:83 1976.
- Sakai K. Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In Hobson J. A. & Brazier M. A. B. (Eds.), *The Reticular Formation Revisited*. (PG, 427-447). New York: Raven Press, 1980.
- Sakai K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In McGinty D. J. (Ed.), *Brain Mechanisms of Sleep*, (pp. 111-137). New York: Raven Press, 1985.
- Sakai K. Central mechanisms of paradoxical sleep. *Brain Dev*, 8: 413-424, 1986a.

- Sakai K., Luppi P. H., Salvert D., Kimura H., Maeda T. et Jouvét M. Localisation des neurones cholinergiques dans le tronc cérébral inférieur chez le chat. *C.R. Acad. Sc. (Paris)* 303: 317-324, 1986b.
- Saper C. B. & Loewy A. D. Efferent connections of the Para brachial nucleus in the rat. *Brain Res*, 197: 291-317, 1980.
- Sastre J. P. & Jouvét M. Le comportement onirique du chat. *Physiol Beba*, 22: 279-280, 1979a.
- Sastre J.P, Sakai K. & Jouvét M. Persistence du sommeil paradoxal chez le chat après destruction de l'aire gigantocellulaire du tegmentum pontique par l'acide kainique. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 289: 959-964, 1979b.
- Sastre J.P, Sakai K. & Jouvét M. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep?. *Brain Res*, 229: 147-161, 1981.
- Schenk C.H. & Mahowald M.W. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid eye movements (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann. Neurol*, 32: 3-10, 1992.
- Sharma M., Palacios-Bois J., Schwartz H. Circadian Rhythms of Melatonin and Cortisol in Aging. *Biol Psychiatry*.25: 305-319,1989.
- Shiromani P. J., Armstrong D. M., Berkowitz A., Jeste D. V. & Gillin J. C. Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: implications for REM sleep generation. *Sleep*, 11:1-16, 1988.
- Siegel J.M. Brainstem Mechanism Generating REM Sleep, In: Kryger M.H., Roth MH, Dement W.C. Eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia Saunders, 125-144,1994.
- Simón-Arceo K. & Calvo J. M. Long term increase of REM sleep and ponto-geniculo-occipital potentials (PGO) provoked by cholinergic activation of the temporal lobe amygdala in the cat. *Salud Mental*, 20: 12-22, 1997.
- Somoza E., Mossman D. Optimizing REM latency as a diagnostic test for depression using receiver operating characteristic analysis and information theory. *Biol Psychiatry* 27:990-1006,1989.
- Spitzer R.L., Williams J.B., Gibbon M. Washington, American Psychiatric Press, 1990.
- Steriade M, Hobson J. A. Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol*, 6: 155, 1976.

- Steriade M., Sakai K. & Jouvet M. Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp Brain Res*, 54: 463-375, 1984.
- Strogatz S.H. *The Mathematical Structure of the Human Sleep Wake Cycle*. New York, Springer-Verlag, 1986.
- Strogatz S.H., Kronauer R. E., Czeisler C.A. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role insomnia. *Am J Physiol*, 253:172-178,1987.
- Szymusiak R., McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brian Res*, 370:82,1986.
- Téllez-López A., Guerrero S. M..E., Gutiérrez T. F. y colaboradores Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental* 18: 14-22, 1995.
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research, 1993.
- Thorpy M.J. *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker Inc 1990.
- Thorpy M.J. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN, American Sleep Disorders Association, 1990.
- Tzischinsky O & Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep* 17(7): 638-645, 1994.
- Tzischinsky O., Degan Y., Laive P. The effects of melatonin on the timing of sleep in patients with delayed phase syndrome. In Touitou Y., Arendt J, Pévet P. (eds) *Melatonin and The Pineal Gland-From basic science and to clinical application*, New York: Elsevier, 351-354,1993.
- Tzischinsky O, Shlitner A, Lavie P. The Association between the Nocturnal Sleep Gate and Onset of 6-Sulfatoximelatonin. *J of Biol Rhythms*, 8:119-209,1993.
- Ursin R. Endogenous sleep factors. *Exp Brain Resn*, 118:1984.
- Ustun T.B. Sleep Problems in Primary Care. Paper presented at the second international congress, World Federation of Sleep Research Societies. September 12-16, 1995.

- Valatx J.L., Jouvet D. & Jouvet M. Evolution electroencephalographique des différent états du sommeil chezle chaton. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 17: 218-233, 1964.
- Vanni-Mercier G., Sakai K., Lin J. S. & Jouvet M. Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol*, 127:133-164, 1989.
- Vanni-Mercier G., Sakai K. & Jouvet M. Carbachol microinjections in the mediodorsal pontine tegmentum are unable to induce paradoxical sleep after caudal pontine and prebulbar transections in the cat. *Neurosci Lett*, 130: 41-45, 1991.
- Vaughan GM, Allen J, De la Peña A. Rapid melatonin transients. *Waking and Sleeping*, 3:169-179,1979.
- Vaughan G.M. Melatonin in humans. *Pineal Research Reviews*, 2.141-201,1984.
- Villar M.J. New concepts relating to histochemistry of the serotonergic neural systems of the raphe nucleus. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*, 40(4): 293-300, 1994.
- Vivaldi E., McCarley R. W. & Hobson J. A. Evocation of desynchronized sleep signs by chemical micro stimulation of the pontine brainstem. In Hobson J. A. & Brazier M. A. B. (Eds.). *The Reticular Formation Revisited*. (PG, 513-529). New York: Raven Press, 1980.
- Vollrath L., Semm P., Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosci*, 29:327-329,1981.
- Waldhauser F., Lynch H.J., and Wurtman R.J. Melatonin in human body fluids: Clinical Significance. In *The pineal gland*. Ed. R.J. Reiter. Raven Press New York, PG, 345-370, 1984a.
- Waldhauser F., Weiszenbacher G., Frisch H., Zeitlhunber U. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1: 362-365,1984b.
- Waldhauser F., Saletu B., Trincharad Lujan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology*, 100:222-226,1990.
- Weinberg U., Weitzman R.D., Erlich E.D. Circulating melatonin in man: episodic secretion throughout the light dark cycle. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 48:114-118,1979.
- Weitzman E.D., Czeisler C.A., Zimmerman J.C., Ronda J.M. Timing of REM and stages 3 + 4 sleep during temporal isolation in man. *Sleep* 2:391-407,1980.
- Wetzel W., Balschun D., Janke S., Yogel D. & Wagner T. Effects of CLIP (Corticotrophin-Like Intermediate Lobe Peptide) and CLIP Fragments on Paradoxical Sleep in Rats. *Peptides*, 15: 237-241, 1994.

- Wetzel W., Wagner T., Vogel D., Demuth H. U. & Balschun D. Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes. *Neuropeptides*, 3 (1): 41-45, 1997.
- Williams R.L., Karacan I., and Hirsch C.J. EEG of human sleep: Clinical Applications. New York, John Wiley and Sons, 1974.
- Wurtman R.J., Zhdanova I.V. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet*, 346 (8,988): 1491,1995.
- Yamamoto K., Mamelak A. N., Quattrochi J. & Hobson J. A. A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: locus of sensitive region. *Neuroscience*, 39: 279-293, 1990a.
- Yamamoto K., Mamelak A. N., Quattrochi J. & Hobson J. A. A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience*, 39:295-304, 1990b.
- Zhdanova I.V., Wurtman RJ, Lynch H.J. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*, 57:552-558,1995.
- Zhdanova I.V. , Wurtman R.J. , Morabito C. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep*, 19(5): 423-431,1996b.

ANEXOS

DIARIO DE SUEÑO (SLEEP LOG)

ESTUDIO : "TRATAMIENTO DEL INSOMNIO PRIMARIO CON MELATONINA"
 INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA "RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ"

Nombre del paciente..... Edad.....Sexo: M o F

Número de Expediente.....Fecha.....

INSTRUCCIONES: Por favor lea cuidadosamente cada pregunta y anote su respuesta en la casilla correspondiente a cada pregunta y a cada día. Favor de contestar éste diario de sueño cada mañana. Cada hoja corresponde a una semana.

DIA

Favor de encerrar en un círculo el número de frasco que esta tomando actualmente 1, 2, 3, 4, 5	1 FECHA	2 FECHA	3 FECHA	4 FECHA	5 FECHA	6 FECHA	7 FECHA
¿ A qué hora apagó la luz?							
¿Cuánto tiempo tardó en quedarse dormido?							
¿ Cuantas veces se despertó en la noche?							
¿ A qué hora se levantó?							
¿ Cuantas horas durmió?							
¿Qué tan bueno fue su sueño? (califique cada noche de sueño en una escala de 0 a 5 en donde 0= pobre y 5= bueno							
¿Tomó alguna(s) siesta (s) durante el día? En caso afirmativo favor de especificar qué tan larga fue cada siesta.							

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. Fecha:

El médico..... cuya firma aparece abajo,
Especialista en psiquiatría, hace constar que ha proporcionado la información completa,
suficiente, necesaria y completamente comprensible al Sr. , Sra. O Srita de
nombre..... acerca del procedimiento,
riesgos, propósitos, objetivos y beneficios de su participación en el estudio “Tratamiento
del insomnio Primario con melatonina, estudio doble ciego controlado”.

Firma y nombre del médico.....

El Sr., Sra. o Srita cuyo nombre es.....

Cuya firma y nombre aparecen abajo, declara sin coacción alguna y de manera
totalmente libre que se me ha explicado en forma clara, comprensible, completa y
detallada, la naturaleza, procedimientos, riesgos, propósitos, objetivos y beneficios de mi
participación en el estudio “Tratamiento del insomnio primario con melatonina, estudio
doble ciego controlado”. Dicha información me fue proporcionada tantas veces como lo
solicité y sin condicionarme la atención médica subsiguiente por el Dr. (Dra.) cuyo
nombre es

Y una vez entendida en su totalidad, he aceptado libremente y sin coacción alguna,
participar voluntariamente en dicho estudio.

Firma y nombre del paciente.....

Testigo(s), nombre y firma.....

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
AMG	Amígdala del lóbulo temporal.
BC	Brachium conjunctivum
CCK-8	Colecistocinina octapéptido
C.I.E. 10	Clasificación Internacional de las Enfermedades (OMS) 10ª. edición
C.I.T.D.	La clasificación internacional de los trastornos del dormir
CLIP	Péptido corticotrófico del lóbulo intermedio
CGL	Cuerpo geniculado lateral
CTG	Campo tegmental gigantocelular
CTM	Campo tegmental magnocelular
DAG	Diacilglicerol

DOPA	Dopamina
DSM IV	Manual estadístico y de diagnóstico de las enfermedades mentales, 4ª edición
E.C.A.	Epidemiological Catchement Area Study (NIMH)
E.E.G.	Electroencefalograma
E.O.G.	Electro-oculograma
FLC	Fosfolipasa "C"
FRP	Formación reticular pontina
GABA	Ácido gama amino butírico
LC	Locus coeruleus
LC-α	Locus coeruleus alfa
LCE	Líquido cerebroespinal
LDT	Núcleo tegmental laterodorsal

M	Receptores muscarínicos
MORs	Movimientos oculares rápidos
MV	Médula ventromedial
NAT	Enzima N-acetil-transferasa
NC	Núcleo central amigdalino
NE	Norepinefrina
NIMH	Instituto Nacional de Salud EE.UU.
NRD	Núcleo dorsal del rafe
NRM	Núcleo reticular magnocelular
NSQ	Núcleo supraquiasmático hipotalámico
PBL	Región parabraquial
PCC	Proteína Cinasa "C".

PCPA	Paraclorofenilalanina
Peri-LC-α	Peri locus coeruleus alfa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGO	Potenciales ponto geniculo occipitales
POC	Pro opio melanocortina
PPT	Pedúnculo pontino tegmental
PSG	Polisomnografía nocturna
REM	Sueño con movimientos oculares rápidos
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPc	Núcleo reticularis pontis caudalis
RPo	Núcleo reticularis pontis oralis
S.C.I.D.	Entrevista clínica estructurada para el DSM III-R (Structured Clinical Interview for DSM-III-R).
SOL	Sueño de ondas lentas

SUEÑO NREM	Sueño sin movimientos oculares rápidos
SUEÑO REM	<i>(rapid eye movement)</i>, sueño paradójico
SD	Sueño de ondas lentas
VIP	Péptido intestinal vaso activo