

01965

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"ALTERACIONES DEL SUEÑO EN
FUMADORES CRÓNICOS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A :
ULISES JIMENEZ CORREA

DIRECTOR: DR. REYES HARO VALENCIA
SINODALES: DR. LEÓN CINTRA MC GLONE
DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO
DR. SAMUEL JURADO CARDENAS
DR. ALFONSO SALGADO BENITEZ



FACULTAD
DE PSICOLOGÍA

MEXICO, D. F.

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Marco Teórico	5
Polisomnografía	5
Fases de sueño	9
Funciones del sueño	13
Neurobiología del sueño	16
Trastornos del dormir	21
Insomnio	27
Trastornos de sueño por dependencia a sustancias ...	31
Tabaquismo	36
Adicciones	37
Mecanismos moleculares implicados en las adicciones	39
Nicotina y sistema nervioso central	43
Tabaquismo y electrofisiología	48
Tabaquismo y sueño	49
Método	53
Análisis de resultados	62
Discusión	73
Conclusiones	81
Sugerencias	82
Referencias	84

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dr. es. Terecuer Correa

FECHA: 27 de junio de 2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

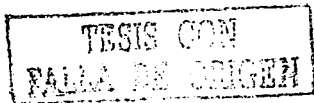
AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y por la Dirección General de Posgrado mediante una beca para la realización de mis estudios de la Maestría en Psicobiología en la Facultad de Psicología de la U.N.A.M. Resulta indispensable mencionar que el presente no hubiera sido posible sin el apoyo de mi esposa, nuestras familias y amigos. Gracias, a todos por su comprensión y el tiempo que les robé.

El tiempo, los comentarios, señalamientos, correcciones, la confianza y sobre todo los conocimientos que me brindaron los académicos que participaron en este trabajo de tesis fueron decisivos para mi formación. A los doctores Reyes Haro Valencia, León Cintra Mc Glone, Fructuoso Ayala Guerrero, Samuel Jurado Cárdenas, Alfonso Salgado Benítez, Stefan Mihalescu Lucian y Héctor González Sánchez: mi más amplio agradecimiento.

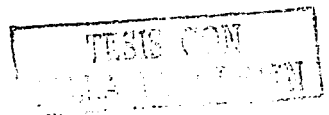
También, gracias a mis compañeros de trabajo de la Clínica de Sueño y la Facultad de Medicina por su apoyo para el desarrollo de este proyecto de investigación.

Además, gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por brindarme una vez más la oportunidad de contar con sus recursos para mi desarrollo académico. Por lo anterior, renuevo mi compromiso como académico universitario en el sentido de continuar trabajando para esta magna institución.



RESUMEN

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco, provoca incremento en la liberación de dopamina, serotonina y acetilcolina. Causa ansiedad, estrés, aumento de la memoria, atención, activación electroencefalográfica e insomnio en no fumadores. Pero, disminuye la ansiedad, irritabilidad, intranquilidad y la somnolencia en fumadores crónicos; en pacientes depresivos mejora el estado de ánimo y disminuye la somnolencia e insomnio. El objetivo fue determinar la arquitectura del sueño de un grupo de fumadores crónicos ($n=24$, $\times 40.96$ años \pm e.e. 1.97) mientras fumaban y 30 días después de abstinencia; también se estudió un grupo control pareado por edad y sexo. Se usó el ANDEVA de una vía y la prueba de Scheffe. El tabaquismo incrementó la vigilia, el número de despertares y de activaciones EEG, las latencias a las fases 1 y 2 de sueño y la duración de la fase 1; además disminuyó el tiempo total y la eficiencia del sueño, el SOL y MOR. Durante el seguimiento, el grupo experimental tuvo "recuperación" en el tiempo total y eficiencia del sueño y en la duración del MOR. Aún se identificó incremento de la vigilia, de la fase 1, del número de despertares, de activaciones electroencefalográficas y de las latencias a las fases 1 y 2 de sueño. Además hubo disminución de la latencia al MOR. El sueño de los fumadores tuvo manifestaciones de insomnio posiblemente por el efecto estimulante de la nicotina y la abstinencia nocturna. Aunque se ha descrito que la severidad de la abstinencia disminuye después de 3 semanas, los resultados evidencian que después de un mes las alteraciones del sueño aún son importantes. La reducción de la latencia al MOR durante el seguimiento podría ser consecuencia del efecto inhibitorio de la nicotina en la generación del sueño MOR.



INTRODUCCIÓN

El sueño y los sueños han sido objeto de interés, estudio y reflexión durante la historia de la humanidad. La interpretación de las ensoñaciones ha sido un campo fértil que se ha podido arar en terrenos tan particulares como la religión y el arte. En nuestra cultura judeo-cristiana existen múltiples ejemplos de la relación entre la vida cotidiana con el dormir. En el nuevo testamento (evangelio según San Mateo) haciendo referencia al nacimiento de Jesús se puede leer lo siguiente: cuando María estaba encinta, antes de vivir con José, un ángel apareció en sueños dando explicación a lo ocurrido.

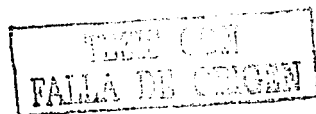
Cabe señalar el hecho de que las personas católicas habitualmente se persinan y rezan antes de dormir; también, se puede encontrar invariablemente un crucifijo dentro de su recámara. En general, el sueño forma parte de nuestra cultura.

Por su parte, la psicología se ha interesado en el estudio de la interpretación de los sueños, particularmente a partir de enfoques como el psicoanálisis y la psicología clínica.

En otro sentido, la psicología fisiológica ha desarrollado conocimientos sobre la relación entre la fisiología del sistema nervioso central con el sueño.

Además de las interrogantes que surgen del fenómeno onírico, existe una pregunta que es una motivación básica en la investigación del sueño: ¿por qué dormimos?

En la búsqueda del por qué, la fisiología ha hecho contribuciones básicas y trascendentales en la comprensión, en general, del sistema nervioso central, y en particular, del sueño.



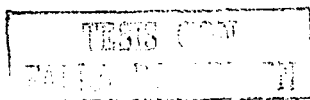
Así, se han identificado estructuras y circuitos neurológicos relacionados con las manifestaciones conductuales, emocionales, motoras, sensoriales, de aprendizaje, memoria, pensamiento y, para lo que nos ocupa en este trabajo, con el sueño.

Gracias al desarrollo de la investigación básica, actualmente se cuenta con un gran cuerpo de conocimiento sobre la anatomía y fisiología del sueño. Respecto a la investigación clínica, también se dispone de una gran cantidad de información que permite diagnosticar a los trastornos de sueño y dar salud a quien los padece.

Vale la pena mencionar que aún existe una gran necesidad de vincular los resultados de la investigación básica con la clínica.

En otro sentido, a través de la historia y en diferentes presentaciones, las sustancias de abuso de mayor consumo han sido el alcohol y el tabaco. Se ha identificado que el tabaquismo es causante de diversas manifestaciones de cáncer, alteraciones cardiovasculares y respiratorias principalmente. Debido a los altos costos económicos, sociales y de salud que generan los trastornos psiquiátricos conocidos como "adicciones", se han llevado a cabo importantes esfuerzos de investigación para identificar los mecanismos neurofisiológicos y los trastornos de personalidad relacionados con los fenómenos adictivos.

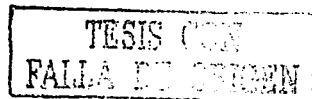
Aunque se sabe que la nicotina produce importantes cambios funcionales en el cerebro; aún es necesario generar conocimientos que permitan explicar por qué con el uso crónico las sustancias de abuso dejan de tener un "uso recreativo" y terminan provocando síntomas de abstinencia que obligan al usuario al consumo crónico.



Desafortunadamente, el tabaquismo también forma parte de nuestra vida diaria, en todas las familias mexicanas hay cuando menos un fumador y, hasta hace un año, los medios masivos de comunicación se encargaban de hacer atractivo el consumo de cigarrillos.

Considerando que el sueño es una expresión funcional de la integridad del sistema nervioso central resulta útil determinar el impacto de las sustancias de abuso sobre las características del dormir.

Así pues, con este trabajo se pretendió obtener información que contribuya con la comprensión de los fenómenos adictivos, del sueño y de su posible relación; y en buena medida se logró.



MARCO TEÓRICO

Polisomnografía

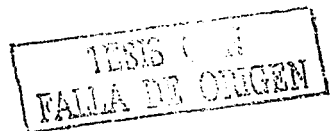
El sueño forma parte de un ritmo biológico circadiano conocido como "vigilia-sueño" y sus características son resultado de la interacción de factores endógenos - neurotransmisores, hormonas, péptidos y algunas sustancias lipídicas- y factores exógenos -estrés, ingesta de alimentos, aprendizaje, privación de sueño, estimulación sensorial, ejercicio y temperatura- (García-García y Drucker-Colín, 1999).

A través de la historia han existido diferentes interpretaciones y de algún modo, métodos de estudio de los fenómenos subjetivos relacionados con el sueño; entre ellos destacan los razonamientos filosóficos y el psicoanálisis.

En otro sentido, el estudio objetivo del ciclo sueño-vigilia ha evolucionado a partir de la invención del polígrafo en 1929; en la actualidad a la técnica objetiva para el estudio del sueño se le conoce como polisomnografía (PSG).

Keenan, Castaño, Reséndiz, Campos, Santiago, y Rosales (2000), mencionan que en 1974 Holland, Dement y Raynal propusieron el término PSG para referirse al registro simultáneo de las señales de electroencefalografía (EEG), electromiografía (EMG) y de electrooculografía (EOG).

La colocación de los electrodos para el registro del EEG se basa en el sistema de registro internacional 10-20 (Jasper, 1958). Es un método para identificar puntos precisos en el cuero cabelludo para colocar los electrodos que registran estructuras nerviosas particulares.



Los puntos en el hemisferio derecho tienen números pares, los que corresponden al hemisferio izquierdo impares y los puntos sobre la línea media se identifican con una Z (debido a las siglas de cero en inglés).

Otra característica importante del sistema 10-20 es que nombra los puntos de acuerdo a su localización topográfica en la cabeza; así existen puntos frontopolares, frontales, centrales, parietales, occipitales y temporales. Los números 10 y 20 se refieren a los porcentajes que se determinan a partir de cuatro puntos de referencia: nasion, inion y los puntos preauriculares izquierdo y derecho (Ver figura 1).

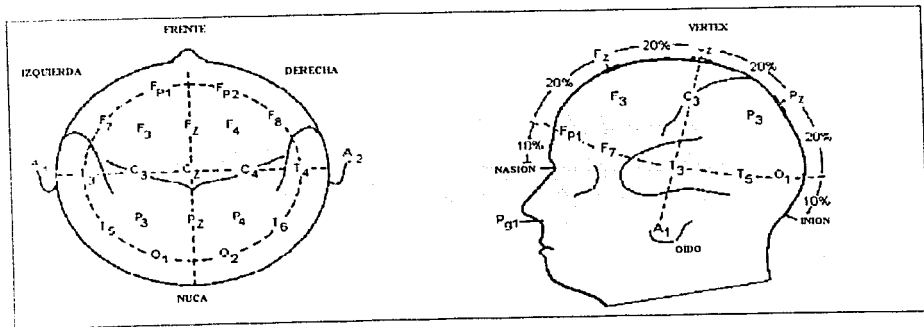


Fig. 1: Visión superior y lateral del sistema 10-20 internacional.

Con el objetivo de cubrir necesidades de interpretación se ha propuesto que los puntos del EEG indispensables para el registro PSG deben ser los centrales y occipitales izquierdos y derechos (C3, C4, O1 y O2) ya que esto permite observar ritmo theta, delta y alfa; así como husos de sueño, complejos K, ondas agudas del vértex y ondas denominadas dientes de

sierra. Cada uno de estos elementos es típico de la vigilia o bien de las distintas etapas de sueño (Lesch y Spire, 1990). La actividad EOG se registra gracias a la diferencia de potencial eléctrico existente entre la cornea y la retina. La parte anterior del ojo es más positiva respecto a la región posterior. Los electrodos para registro EOG se deben colocar a un centímetro de distancia del canto exterior del ojo y desviados también un centímetro del plano horizontal (Rechtschaffen y Kales, 1968); ver figura 2.

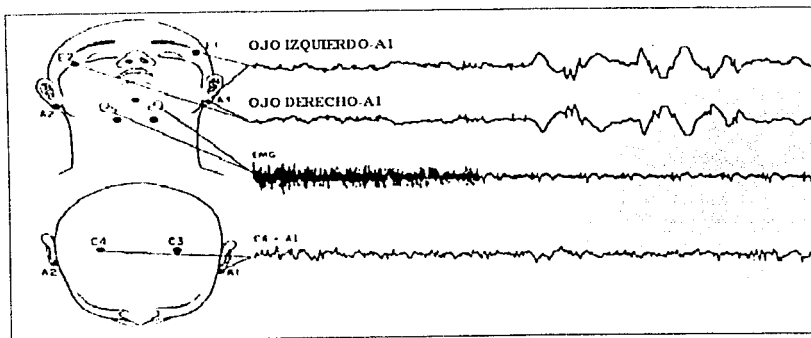


Figura 2: Esquema para la colocación de los electrodos correspondientes al registro electrooculográfico, electromiográfico y electroencefalográfico (Rechtschaffen y Kales, 1968).

El montaje para la captura de las señales del EEG y EOG es monopolar; es decir, cada señal refiere a un punto contralateral eléctricamente neutro (por ejemplo los lóbulos auriculares o en la región del mastoides).

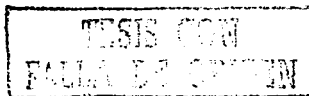
El registro EMG es una condición imprescindible para identificar los cambios en el tono muscular asociados a la vigilia y a las etapas de sueño, particularmente el sueño MOR

en el que hay atonía muscular. Se obtiene del monitoreo de la actividad de los músculos que están bajo el mentón. La condición indispensable es que se deben registrar músculos antigraavitatorios empleando un montaje bipolar.

Es importante mencionar que gracias al avance de la tecnología en la actualidad se cuenta con equipos digitales que permiten registrar más de 30 señales de manera simultánea.

En función del interés diagnóstico, además se deben registrar señales correspondientes a:

- a) Flujo aéreo nasobucal.
- b) Movimientos respiratorios toracoabdominales.
- c) Saturación de oxígeno.
- d) Frecuencia cardiaca.
- e) Ronquido.
- f) Erección del pene.
- g) Electromiografía de músculos tibiales anteriores.
- h) Electromiografía de mentón, músculos maceteros o temporales.
- i) Reflujo gastroesofágico.



Fases de Sueño

La PSG ha permitido identificar características fisiológicas más particulares, recurrentes y de algún modo uniformes que se presentan durante el dormir y han sido nombradas "fases de sueño".

En la actualidad existen criterios que definen cada una de las fases del sueño.

Entre las descripciones más tempranas de la actividad electroencefalográfica durante el sueño está la de Loomis, Harvey y Hobart (1936) quienes describieron cinco fases de sueño pero no encontraron manifestaciones del sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR).

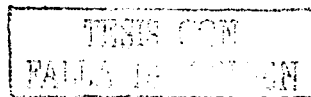
En 1953 Aserinsky y Kleitman incluyen el registro EOG a la polisomnografía y describen por primera vez el SMOR.

En 1968 Rechtschaffen y Kales proponen incluir el registro EMG con el objetivo de distinguir con mayor facilidad el SMOR.

La interpretación de los cambios EEG durante el sueño se basa en identificar los siguientes ritmos cerebrales:

Actividad EEG	Área Cerebral Relacionada	Frecuencia	Estado de vigilancia asociado
ALFA	Occipital	8-12 ciclos por segundo (cps)	Vigilia con ojos cerrados
BETA	Central	Más de 13 cps	Vigilia con ojos abiertos
THETA	Temporal	4-8 cps	Sueño ligero y Sueño MOR
DELTA	Frontal	Menos de 4 cps	Sueño profundo

Los criterios de interpretación de las fases de sueño que se emplean actualmente (Rechtschaffen y Kales, 1968) proponen cinco fases de sueño y la vigilia.

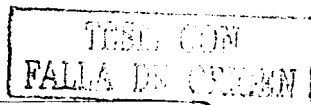


Fase 1: En esta etapa de sueño disminuye la cantidad de ritmo alfa a menos de la mitad de la época de registro (15 milímetros) y se observa actividad EEG theta junto con ondas agudas del vértex (Lesch y Spire, 1990). Generalmente se observan movimientos oculares lentos y actividad muscular tónica pero de menor voltaje respecto a la vigilia. Se considera que la fase 1 es transición de la vigilia al dormir ya que consiste en un estado en el que disminuye la conciencia. En adecuadas condiciones de salud, la fase 1 ocupa alrededor del 5% al 10% del tiempo total de sueño (Thorpy y Yager, 1991).

Fase 2: En esta fase se observa actividad EEG theta dentro de la que aparecen de manera sobrepuesta grafoelementos conocidos como complejos K y husos de sueño (Carskadon y Dement, 2000). La presencia de cualquiera de estos dos fenómenos marca el inicio de la fase 2. En esta fase no se observan movimientos oculares y la actividad EMG es tónica y de menor amplitud respecto a la fase 1. En un sujeto adulto la fase 2 se manifiesta durante 50% del tiempo total del dormir. La suma de las fases 1 y 2 del dormir integran el sueño ligero.

Fase 3: Dentro de un contexto EEG de actividad de fondo theta se observa entre 20 y 50% de ondas lentas (Morin, 1993). Así, la presencia de actividad Delta marca el inicio del sueño profundo. Esta fase ocupa del 5 al 10 % del tiempo total de sueño (Lesch y Spire, 1990).

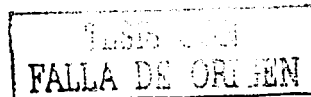
Fase 4: Se observa actividad EEG en el rango delta que ocupa más del 50% de la época de registro. Durante el sueño de



ondas lentas no se observan movimientos oculares y el EMG muestra menor amplitud respecto a las fases previamente descritas. En condiciones normales esta fase ocupa entre 12 y 15% del tiempo total de sueño (Thorpy y Yager, 1991). En su conjunto las fases 3 y 4 en humanos se conocen como sueño de ondas lentas, sueño profundo o sueño delta (Cooper, 1994). Así mismo, las fases 1, 2, 3 y 4 también se agrupan e identifican como sueño no MOR por que no se observan movimientos oculares rápidos.

Sueño MOR: Su nombre obedece a que se observan movimientos oculares rápidos (Thorpy y Yager, 1991). En el EEG se observa actividad de bajo voltaje y ondas tipo dientes de sierra. Una característica especial del sueño MOR, que la distingue de la vigilia, es que hay atonía muscular (Rechtschaffen y Kales, 1968). El sueño MOR ocupa alrededor de 20% (ASDA, 1990) del tiempo total de sueño y se caracteriza por que está asociado con las ensoñaciones. Durante esta fase se observa braditaquicardia y braditaquipnea. Sueño paradójico, sueño desincronizado y sueño activo son sinónimos del sueño MOR. Como la traducción al idioma inglés de "movimientos oculares rápidos" corresponde a "rapid eye movements", es común encontrar el término sueño REM como sinónimo de sueño MOR.

Vigilia: Con el despertar se completa el ciclo sueño-vigilia. Se puede observar actividad EEG beta (con los ojos abiertos) o actividad alfa (con los ojos cerrados); además, se pueden identificar movimientos oculares rápidos y tono muscular (Thorpy y Yager, 1991). Durante la vigilia se observa mayor actividad fisiológica respecto al sueño no MOR; hay mayor frecuencia cardiaca y respiratoria, presión arterial y temperatura. La vigilia usualmente ocupa del 5 al 10 % del



tiempo total de registro en condiciones de estudio PSG, o bien del tiempo que pasamos en cama habitualmente.

En sujetos adultos sanos el sueño manifiesta las siguientes características (Carskadon y Dement, 2000; Lavie, 2001):

1. El sueño inicia en fase No-Mor.
2. Se requieren 90 minutos en promedio para que alternen las fases No-Mor y MOR (duración del ciclo de sueño).
3. El sueño de ondas lentas predomina en el primer tercio de la noche y está relacionado con el inicio del periodo de sueño.
4. El sueño MOR predomina en la tercera parte de la noche y está relacionado con el ritmo biológico de la temperatura.

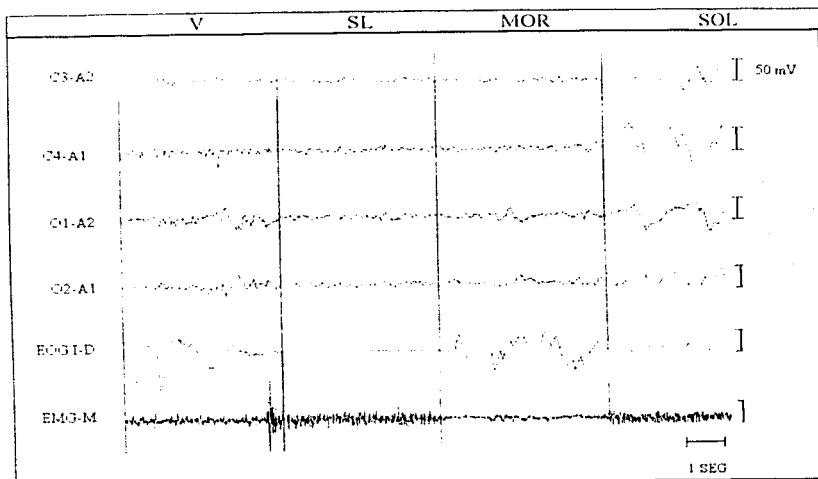


Figura 3: Cambios en la actividad EEG (derivaciones C3-A2, C4-A1, O1-A2 y O2-A1), EOG (izquierdo y derecho) y EMG submentoniano durante la Vigilia (V), el Sueño Ligero (SL), el Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) y el Sueño de Ondas Lentas (SOL).

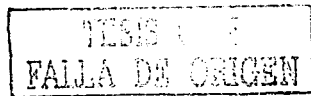
Funciones del sueño

Se ha planteado que el sueño es un proceso de restauración, una de sus funciones es aliviar las deficiencias corporales y cerebrales que se presentaron durante la vigilia (Bonnet, 2000).

El sueño y el descanso no resultan únicamente de factores circadianos de actividad-reposo; también son determinados por procesos regulatorios adicionales. Tobler (2000) menciona que existen dos factores relacionados directamente con el sueño, el factor homeostático y el circadiano. Durante el sueño de ondas lentas se puede observar una disminución de la frecuencia cardiaca, la actividad motora y del umbral de vigilia reflejando la existencia de una necesidad de dormir (factor homeostático); por lo tanto, si el sueño se relaciona con cambios homeostáticos debe tener un valor adaptativo.

Zepellin (2000) menciona que Jouvet en 1975 planteó que el sueño paradójico tiene funciones cerebrales como la reprogramación diaria de conductas innatas con el objetivo de preservarlas; esta hipótesis surgió a partir de la observación de la conducta de gatos con lesiones pontinas que no presentaban atonía muscular durante el sueño MOR.

Para determinar las posibles funciones del sueño se han usado diferentes modelos experimentales de privación de sueño. En el ser humano se ha identificado que la privación del dormir provoca deficiencias cognitivas, motoras y alteraciones de la personalidad; en lo que toca al sueño, se ha identificado un incremento de la duración del sueño de ondas lentas y MOR en respuesta a periodos de privación del sueño. Este fenómeno se llama rebote de sueño y se considera que representa un incremento de la "intensidad" del sueño relacionado con el componente homeostático del dormir.



Desafortunadamente, existen algunas inconsistencias entre los estudios de privación de sueño realizados con humanos respecto a los que se han llevado a cabo con animales; por lo anterior, no ha sido posible usar la privación de sueño para definir la función del dormir; Bonnet (2000) menciona que en las ratas, la privación continua de sueño produce incremento del metabolismo y baja de peso; aunque incrementa la cantidad de alimento consumido disminuye la temperatura corporal, antes de que muera el animal.

Zepellin (2000) propone la hipótesis de que el sueño es un mecanismo de "ahorro de energía". Menciona que el sueño limita la actividad física y reduce el gasto de energía al nivel mínimo. Se ha encontrado que las especies que duermen durante más tiempo tienen menor duración de vida, en general, son de cuerpo pequeño y su metabolismo basal y en descanso es acelerado. Concluye que existe un mayor requerimiento de sueño en especies con reservas bajas de energía por lo que requieren de más tiempo de sueño para no agotar las reservas energéticas; a diferencia de lo anterior, quizás exista menos necesidad de dormir en las especies grandes debido a que tienen mayores reservas de energía.

Se ha postulado que el sueño MOR está relacionado con la maduración del sistema nervioso central. La teoría ontogenética del sueño apoya el hecho de que el sueño MOR provee de una intensa estimulación sensorial al SNC del feto en el útero (lugar donde es limitada) y posteriormente en las primeras etapas del desarrollo postnatal. En los animales precociales la cantidad de sueño MOR es menor en comparación con los altriciales, en este sentido, los mamíferos altriciales duermen más tiempo en las primeras etapas de su maduración, cuando la energía debe ser canalizada en el desarrollo.

TESIS CON
FALLA DE REVISIÓN

Considerando los cambios en la arquitectura del sueño a través de la vida, Horne (2000) plantea que incluso las funciones del sueño pueden cambiar después de la infancia debido a los cambios propios del desarrollo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Neurobiología del sueño

En términos de investigación básica se ha buscado información que permita identificar las diferentes estructuras cerebrales y sus interconexiones que hacen posible la manifestación de los fenómenos electrofisiológicos propios del sueño.

Existen diferentes ritmos EEG característicos de la vigilia y el sueño que representan cambios en la excitabilidad cortical y talámica durante las etapas del dormir y la vigilia (Chase y Morales, 2000).

El tálamo es el mayor centro que transmite información sensorial hacia la corteza. Es una estación en donde el flujo de información sensorial puede ser bloqueado por inhibición sináptica; este mecanismo contribuye con el cambio de un estado de activación abierto a señales del mundo exterior a un estado de bloqueo sensorial propio del sueño (Steriade, McCormick y Sejnowski; 1993).

Existen dos fenómenos EEG característicos del sueño: los husos de sueño y la actividad delta (McCormick y Bal, 1997).

Los husos de sueño son grafoelementos electroencefalográficos que determinan la fase 2 del sueño del ser humano, se agrupan en secuencias que duran uno o dos segundos y se presentan periódicamente (Chase y Morales, 2000). Son el resultado de la interacción de un circuito compuesto por células gabaérgicas del núcleo reticular talámico, células tálamo-corticales y neuronas córtico piramidales (Steriade, McCormick y Sejnowski; 1993).

Los husos de sueño surgen de ráfagas generadas en las células reticulares gabaérgicas que provocan potenciales rítmicos inhibitorios en las neuronas tálamo-corticales, lo anterior produce un rebote de puntas postinhibitorias que se transmiten a la corteza y producen potenciales postsinápticos

excitatorios en las células corticales (McCormick y Bal, 1997).

Como las neuronas tálamocorticales ocupan mucho tiempo generando husos de sueño se ha postulado que hay una poderosa inhibición para el paso de mensajes del tálamo a la corteza durante el sueño (Steriade, 2000).

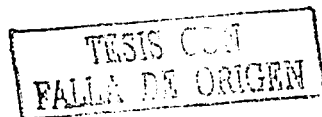
Actividad delta:

Mediante el análisis espectral de frecuencias de la actividad EEG se ha confirmado que la actividad delta predomina en las áreas frontales (Finelli, Borbély y Achermann; 2001); estudiando la actividad eléctrica intracelular se ha demostrado que el ritmo delta cortical se origina entre las capas 2, 3 y 5 de la corteza cerebral (Steriade et al. 2001). Las células tálamocorticales se hiperpolarizan progresivamente desde la somnolencia hasta las primeras etapas del sueño, cuando los husos de sueño predominan, para dar paso a las etapas posteriores del sueño donde se observa mayor actividad delta (Steriade, McCormick y Sejnowski; 1993).

Se considera que la formación reticular tiene un papel importante en la generación de la vigilia ya que la sincronización EEG (husos de sueño y ondas lentas) desaparece después de la estimulación reticular; además, también aparecen husos de sueño después de la transección intercolicular (Chase y Morales, 2000).

Sueño MOR

En 1965 Hernández Peón demostró en el gato la presencia de entradas colinérgicas, ascendentes y descendentes, que actuaban sobre las estructuras generadoras de la vigilia en la formación reticular media (García-García y Drucker-Colín, 1999).



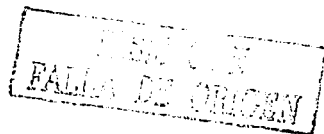
Diversos estudios en modelos animales han mostrado que segundos antes del inicio del sueño MOR se observa actividad fásica conocida como ondas ponto-genículo-occipitales (PGO); que tienen origen en el puente y se propagan rostralmente hacia el braquium conjunctivum, cuerpo geniculado lateral del tálamo y la corteza occipital (de ahí su nombre).

Empleando diferentes técnicas y modelos experimentales se han identificado núcleos y conexiones necesarias para que se presenten fenómenos relacionados con el sueño MOR; los núcleos dorsolateral y pedúnculo pontino contienen células colinérgicas que manifiestan su máxima actividad durante esta fase de sueño por lo que se les ha llamado "REM on" o generadoras de sueño REM (Blanco-Centurion y Salin-Pascual; 2001). Contrariamente, el nivel extracelular de serotonina en las células del rafe dorsal es consistente y significativamente más alto durante la vigilia respecto al sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos; por lo anterior, se sugiere que estas células ejercen un papel inhibitor del sueño MOR y se les ha llamado "REM-off" (Portas, Bjorvatn y Ursin, 2000).

Se han identificado estructuras que participan diferencialmente en generar la atonía muscular del sueño MOR; dentro de la región medial de la médula oblongada se ha descrito que la estimulación química o eléctrica de los núcleos magnocelularis (glutamatérgico) y paramediano (colinérgico) induce atonía muscular (Lai y Siegel, 1988).

Vigilia

Se han reportado varios sistemas activadores ascendentes en la parte superior del tallo cerebral, el hipotálamo posterior y en el cerebro basal anterior; estos sistemas están involucrados con la liberación de neurotransmisores que



participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia; destacando la acetilcolina, norepinefrina, serotonina, histamina y el glutamato (Steriade, McCormick y Sejnowski; 1993).

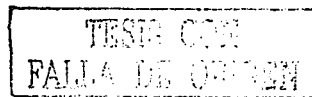
La estimulación de la formación reticular media (núcleo peribraquial) causa despolarización de las células tálamo-corticales provocando activación EEG e incremento de la excitabilidad neuronal; estos son mecanismos necesarios para el cambio del estado de sueño al de vigilia (Williams, Comisarow, Day, Fibiger y Reiner; 1994 y Datta y Siwek, 1997).

Jones (2000) menciona que la vigilia es resultado de la activación de dos vías que surgen en el tallo cerebral; la primera involucra estimulación de células tálamo-corticales (núcleos talámicos ventromedial, de la línea media e intralaminar) mediante una vía dorsal. La segunda vía está relacionada con áreas hipotalámicas posteriores y con el cerebro basal anterior (sustantia innomita, área basal de Meynert, banda diagonal de Broca y el septum).

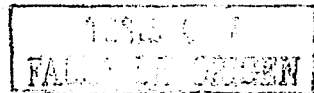
La estimulación o la lesión eléctrica, química de la formación reticular, los núcleos talámicos así como de las estructuras hipotalámicas posteriores producen cambios que confirman su relación directa con la activación EEG.

Las proyecciones tálamo-corticales (glutamatérgicas), hipotálamo-corticales (histaminérgicas) y cerebro-basal corticales (colinérgicas) participan en la activación de la corteza cerebral estimulando la presencia de frecuencias rápidas (Jones, 2000).

Las células noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC) y serotoninérgicas del rafe disparan de manera constante durante la vigilia, disminuye su actividad ligeramente en el sueño NOMOR y casi dejan de disparar durante el MOR; por lo



anterior se considera que son permisivas del sueño REM (Vázquez, Guzmán-Marín, Salín-Pascual y Drucker-Colín; 1996). El LC actúa como un dispositivo que participa en la selección de estímulos ambientales incrementando la eficiencia de los procesos de atención (Watkins, Koob y Markou; 2000). Este núcleo manifiesta mayor actividad durante la vigilia, en el sueño MOR no presenta actividad (Benowitz, 1996). El LC es una estructura que tiene amplias proyecciones noradrenérgicas desde el tallo cerebral hacia el cerebro anterior participando en el mantenimiento de la activación cortical (Watkins et al. 2000; Singewald y Philippu, 1998).



TRASTORNOS DEL DORMIR

El interés por los trastornos del sueño (TDS) no es reciente; en 1880 Gelinau describió un trastorno que padecían algunos de sus pacientes: "era una neurosis rara o poco conocida caracterizada por una necesidad imperiosa de dormir, súbita y de corta duración que se produce a intervalos más o menos largos"; a esa enfermedad le llamó narcolepsia, del griego narcos -sueño y leptos - poseído (Espinar-Sierra, 1998).

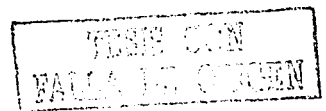
En 1979 se publicó la primer clasificación internacional de los TDS que se dividía en dos grandes apartados: los trastornos de inicio y continuidad del sueño y los trastornos por somnolencia diurna; sin embargo, la investigación que se desarrolló en los años posteriores evidenció inconsistencias en este sistema de diagnóstico.

En 1990 la asociación americana de los trastornos del sueño (American Sleep Disorders Association) publicó la segunda Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (CITS). Es un manual para el diagnóstico de las alteraciones del dormir que se basa principalmente en los síntomas del sujeto.

La CITS está integrada por cuatro grandes apartados: disomnias, parasomnias, TDS asociados con otras enfermedades y TDS propuestos. Aunque enseguida se incluye la lista de los TDS contenidos en la clasificación, únicamente se describirán aquellos trastornos que por sus síntomas y manifestaciones se relacionan con las adicciones.

DISOMNIAS

En este grupo se encuentran los TDS cuyos principales síntomas están relacionados con la duración del sueño, ya sea por disminución o incremento del dormir. Las disomnias se subdividen en los trastornos intrínsecos del sueño, los



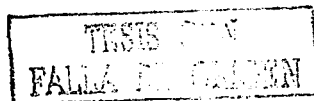
trastornos extrínsecos del sueño y los trastornos del ritmo circadiano.

Trastornos intrínsecos del sueño: Aquí se han agrupado las alteraciones que surgen por causas propias del organismo.

1. Insomnio psicofisiológico
2. Falsa percepción del dormir
3. Insomnio idiopático
4. Narcolepsia
5. Hipersomnias recurrente
6. Hipersomnias idiopáticas
7. Hipersomnias postraumáticas
8. Síndrome de apnea obstructiva del sueño
9. Síndrome de apnea central del sueño
10. Síndrome de hipoventilación central alveolar
11. Síndrome de movimientos periódicos de las extremidades
12. Síndrome de piernas inquietas

Trastornos extrínsecos del sueño: Se trata de alteraciones que se originan por factores externos al organismo que son esenciales para la generación del TDS; cuando se eliminan estos factores remite la alteración del dormir.

1. Higiene deficiente de sueño
2. TDS por estimulación ambiental
3. Insomnio de altitud
4. TDS por deficiente adaptación emocional
5. Síndrome de sueño insuficiente
6. TDS por falta de imposición de límites para dormir
7. Trastorno por asociaciones inadecuadas con el inicio del sueño (neonatal)
8. Insomnio por alergia
9. Insomnio por ingesta nocturna de alimentos (o bebidas)
10. TDS por consumo de hipnóticos
11. TDS por consumo de estimulantes
12. TDS por consumo de alcohol
13. TDS inducidos por toxinas



Trastornos del ritmo circadiano: Esta categoría está integrada por los TDS causados por alteraciones del ritmo biológico sueño-vigilia. La principal característica de los trastornos del ritmo circadiano es la incongruencia entre el horario en que se presenta la necesidad de dormir y el requerido por las actividades sociales, laborales, familiares o escolares del paciente (Thorpy, 2000).

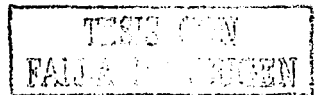
1. Síndrome de Jet-Lag
2. TDS por cambios en turno de trabajo
3. Patrón irregular sueño - vigilia
4. Síndrome de fase retrasada de sueño
5. Síndrome de fase adelantada de sueño
6. TDS por ciclo sueño-vigilia distinto a 24 horas

PARASOMNIAS

Son manifestaciones motoras y autonómicas indeseables que se presentan durante el dormir (Adair y Bauchner, 1993; Mahowald y Schenk, 2000). Este apartado de la clasificación se integra por los trastornos de activación, las alteraciones de la transición sueño-vigilia, las parasomnias asociadas al sueño MOR y otras parasomnias.

Trastornos de activación: Son alteraciones del despertar que se presentan durante el sueño de ondas lentas. Por factores circádicos, estos trastornos se presentan durante la primera parte de la noche y son más comunes en la infancia y edad escolar.

1. Despertares confusos
2. Sonambulismo
3. Terrores nocturnos



Alteraciones de la transición sueño-vigilia: Son trastornos que se presentan en la somnolencia, antes de empezar a dormir, durante el despertar o, menos frecuentemente durante la transición entre las fases de sueño.

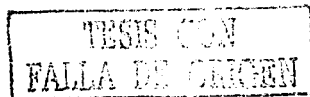
1. Movimientos rítmicos del sueño
2. Sobresalto del sueño
3. Somniloquio
4. Calambre nocturno

Parasomnias asociadas al sueño MOR: Se manifiestan durante el sueño de movimientos oculares rápidos; están agrupadas en esta sección por que comparten algunos mecanismos del sueño MOR.

1. Pesadillas
2. Parálisis de sueño
3. Alteraciones de la erección durante el dormir
4. Erección dolorosa durante el sueño
5. Paro sinusal
6. Trastorno conductual durante el sueño MOR

Otras Parasomnias: En esta sección están las parasomnias que no pudieron ser incluidas en los apartados anteriores.

1. Bruxismo
2. Enuresis nocturna
3. Síndrome de deglución anormal durante el sueño
4. Distonia paroxística nocturna
5. Síndrome de muerte inexplicable durante el sueño
6. Ronquido primario
7. Apnea del sueño infantil
8. Síndrome de hipoventilación central congénita
9. Síndrome de muerte súbita infantil
10. Mioclonía neonatal benigna



ALTERACIONES DEL DORMIR RELACIONADAS CON TRASTORNOS MÉDICOS O PSIQUIÁTRICOS

Muchas condiciones médicas o psiquiátricas se asocian con alteraciones del sueño o de la vigilia.

Trastornos del sueño asociados con trastornos mentales:

Aunque la mayoría de las alteraciones psiquiátricas incluyen complicaciones del sueño, las condiciones abajo descritas son las que se acompañan más frecuentemente con síntomas de TDS (Thorpy, 2000).

1. Psicosis
2. Trastornos del estado de ánimo
3. Trastornos de ansiedad
4. Trastornos de pánico
5. Alcoholismo

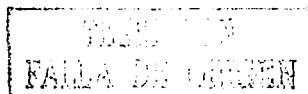
Trastornos del sueño asociados con enfermedades neurológicas:

Cuando las condiciones neurodegenerativas involucran sistemas relacionados con los mecanismos responsables del ciclo sueño-vigilia suelen presentarse manifestaciones de insomnio o somnolencia diurna.

1. Enfermedades neurodegenerativas
2. Demencia
3. Parkinson
4. Insomnio fatal familiar
5. Epilepsia relacionada al sueño
6. Estatus epiléptico y sueño
7. Cefalea asociada al sueño

Trastornos del sueño asociados con otras condiciones médicas:

Existe una gran variedad de condiciones médicas que se manifiestan durante el dormir. Ya sea por los síntomas propios de la enfermedad (como el insomnio causado por dolor crónico) o por los efectos secundarios de los fármacos.



1. Enfermedad del sueño
2. Isquemia cardiaca nocturna
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4. Asma relacionada al sueño
5. Reflujo gastroesofágico
6. Úlcera péptica
7. Síndrome de fibrositis

TRASTORNOS DEL SUEÑO PROPUESTOS

En la cuarta sección se incluyen los TDS que aún no han sido estudiados lo suficiente por lo que todavía no se tiene certeza de que se trate de alteraciones del dormir.

Dormir breve
Dormir prolongado
Síndrome de subvigilia
Mioclonus fragmentario
Hiperhidrosis del sueño
TDS asociado al ciclo menstrual
TDS asociado al embarazo
Alucinaciones hipnagógicas terroríficas
Taquipnea neurogénica asociada al sueño
Laringoespasmo relacionado al sueño
Síndrome de choque durante el sueño

1980
FALLA DE ORIGEN

INSOMNIO

La definición estricta de insomnio se refiere a la ausencia total de sueño, aunque esta situación es incompatible con la salud mental y la vida misma (Cooper, 1994). En general, el insomnio consiste en la insatisfacción con la calidad del dormir; aunque ha sido difícil establecer una definición precisa del trastorno (Holbrook, 2000).

Algunos reportes señalan que de la población general 33% ha tenido insomnio alguna vez en su vida, 11% frecuentemente y 5% habitualmente toman fármacos para inducir el sueño (Skaer, Robinson, Sclar, y Galin; 1999).

El insomnio es más frecuente en las mujeres, los desempleados, divorciados, en personas con nivel socioeconómico bajo y en pacientes con trastornos médicos, psiquiátricos y por dependencia a sustancias (Buysse y Reynolds, 1990).

Morin (1993) clasifica al insomnio como primario cuando es provocado por alteraciones cognitivas, conductuales, psicológicas o fisiológicas; y secundario cuando hay una enfermedad o TDS que provoca síntomas de trastornos de inicio y continuidad del sueño.

INSOMNIO PRIMARIO

Insomnio psicofisiológico

Insomnio subjetivo o falsa percepción del sueño

Insomnio idiopático

INSOMNIO SECUNDARIO

A trastornos psiquiátricos

A condiciones médicas o neurológicas

A dependencia a drogas o alcohol

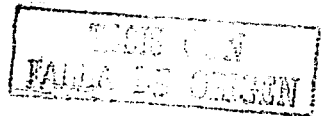
A factores ambientales

A trastornos respiratorios inducidos por el sueño

A trastornos de movimiento

A alteraciones del ritmo circadiano

A parasomnias



Como síntoma se puede clasificar de acuerdo al momento de la noche en que se manifiesta:

De inicio cuando el paciente se acuesta y tarda más de 30 minutos para empezar a dormir.

De continuidad o mantenimiento cuando el paciente tiene latencia normal al sueño pero se despierta varias veces durante la noche y tiene dificultad para volver a conciliar el sueño.

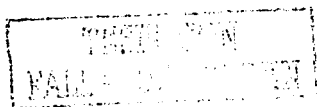
Insomnio terminal o despertar prematuro cuando el paciente se despierta antes de lo necesario y ya no puede volver a dormir.

Es importante mencionar que estas categorías no son excluyentes y que el mismo paciente puede tener más de un síntoma; en otro sentido, esta clasificación de insomnio permite identificar datos sugestivos de otros posibles trastornos (Cooper, 1994).

El conjunto de síntomas de insomnio es identificado como "trastornos de inicio y continuidad del sueño" (TICS). La severidad del trastorno puede evaluarse considerando la latencia al sueño, los despertares y la eficiencia del dormir; además de las alteraciones que ha producido en las actividades sociales, laborales, personales y en la conducta del paciente (Kupfer y Reynolds, 1997).

De acuerdo a la duración del síntoma se habla de insomnio transitorio cuando la queja dura pocos días. Se conoce como insomnio de corta duración a la dificultad para dormir que se manifiesta entre seis y ocho semanas y el insomnio crónico consiste en el trastorno que dura más de dos meses (ASDA, 1990).

De acuerdo a los datos PSG se ha descrito que los insomnes tienen disminución de la eficiencia del dormir, del sueño de ondas lentas y del tiempo total de sueño; además de



incremento de la latencia al dormir, del sueño ligero y del número de despertares (Morin, 1993).

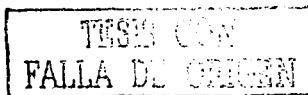
El diagnóstico de insomnio persistente se hace cuando:

- 1) Hay queja subjetiva de insatisfacción con la calidad del sueño.
- 2) Se identifica incremento de la latencia al dormir y del tiempo que suman los despertares (en ambos casos más de 30 minutos) junto con eficiencia del sueño menor a 85%.
- 3) Estas dificultades se presentan más de tres veces por semana durante más de seis meses.
- 4) Debe haber al menos queja de una secuela diurna (somnia diurna, fatiga o trastornos afectivos) que causen importantes dificultades para el desarrollo de las actividades diurnas.

Morin (1993) menciona que el estrés y la ansiedad se relacionan con el insomnio y plantea que la insatisfacción crónica con la calidad del sueño se presenta inicialmente como un problema transitorio en respuesta al estrés que se acompaña de ideas irracionales respecto al sueño:

- a) Preocupación creciente conforme se acerca la hora de dormir.
- b) Miedo por la expectativa de no poder dormir.
- c) Preocupación por la incapacidad de levantarse cuando sea necesario y por cometer algún error durante el día por haber dormido mal.
- d) Frustración por la mala calidad de su sueño.

El insomnio psicofisiológico consiste en aprendizajes o asociaciones entre estímulos propios con el sueño (el ambiente de la recámara) y conductas incompatibles con el



dormir (usar la recámara para leer, comer, fumar o ver televisión).

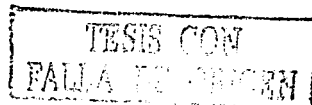
Estos pacientes duermen mal en su propia cama, pero están satisfechos con la calidad de su sueño cuando duermen en otro lugar ya que no cuentan con los factores que los mantienen despiertos (Hauri y Fisher, 1986).

El insomnio secundario se origina por condiciones médicas, psiquiátricas, neurológicas u otros TDS primarios (Roth, 1996).

Es muy común que los trastornos depresivos crónicos se acompañen de insomnio (Vogel, Buffenstein, Minter y Hennessey; 1990), las alteraciones PSG más frecuentes consisten en interrupción frecuente del sueño nocturno y despertar prematuro. Hay incremento importante de la latencia al sueño, de la duración del primer periodo MOR de la noche y de la densidad de movimientos oculares rápidos; así como disminución importante del SOL y de la latencia al sueño MOR (Idzikowsky, 1994; Salin-Pascual, 1997).

Los trastornos de ansiedad (TDA) se pueden agrupar en fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno por estrés postraumático. Se caracterizan por problemas para controlar la ansiedad y por conductas de evitación (Sandor y Shapiro, 1994).

No se han identificado patrones PSG particulares para cada TDA; sin embargo, se ha descrito incremento importante de la latencia al dormir y del sueño ligero junto con disminución del tiempo total de sueño y del sueño MOR. Una complicación común de los TDA es el síndrome de fase retrasada de sueño y las pesadillas (Pagel, 2000).



TRASTORNOS DE SUEÑO POR DEPENDENCIA A SUSTANCIAS

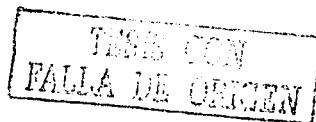
Anteriormente se describió que existen fármacos que provocan insomnio como parte de sus efectos secundarios. A continuación se incluye una lista de algunas sustancias con efectos secundarios estimulantes que provocan insomnio:

<p>Antihipertensivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Clonidina <p>Betabloqueadores</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Propanolol ◆ Atenolol ◆ Pinodol <p>Antocolinérgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Ipratropium <p>Estimulantes del sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Metilfenidato <p>Hormonas</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Anticonceptivos orales ◆ Cortisona ◆ Progesterona ◆ Preparaciones tiroideas 	<p>Aminas simpatomiméticas</p> <p>Broncodilatadores</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Terbutaline ◆ Albuterol ◆ Salmeterol ◆ Metaproterenol <p>Derivados de las xantinas</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Teofilina <p>Descongestivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Fenilpropanolamina ◆ Pseudoefedrina <p>Antineoplásicos</p> <p>Medroxiprogesterona</p> <p>Acetato de leuprolide</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Acetato de goserelina ◆ Pentostatina ◆ Daunorubicina ◆ Interferon alfa 	<p>Miscelaneos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Fenitoína ◆ <u>Nicotina</u> ◆ Levodopa ◆ Quinidina ◆ Cafeína <p>Preparaciones para el resfriado y la tos</p>
---	--	---

(Kupffer, D. J. y Reynolds C. F., 1997).

En otro sentido, el uso frecuente de estimulantes por causas adictivas produce incremento de la latencia al dormir, del sueño ligero y de los movimientos durante el sueño, además de disminución del tiempo total de sueño, de la eficiencia del dormir y del SOL y MOR (Nehlig, Daval y Debry, 1992).

Entre las sustancias usadas más frecuentemente se encuentran las anfetaminas, cocaína, hormonas tiroideas y los derivados de las xantinas.

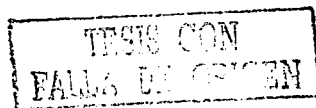


Durante la abstinencia a los estimulantes del SNC hay acortamiento de la latencia al dormir y al sueño MOR así como incremento de la duración del sueño paradójico; este último fenómeno está relacionado con las pesadillas que se manifiestan durante la abstinencia (ASDA, 1990).

De acuerdo al manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su cuarta versión (APA, 1995) los TDS por dependencia a sustancias se diagnostican cuando:

- a) Provocan suficiente gravedad para requerir atención clínica independiente.
- b) Son causados por los efectos fisiológicos de una sustancia; ya sean drogas, fármacos o tóxicos.
- c) No se pueden explicar por la presencia de un trastorno mental u otro trastorno del sueño no inducido por sustancias.
- d) No debe diagnosticarse el trastorno del sueño inducido por sustancias si los síntomas aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- e) Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Clasificación de los TDS por dependencia a sustancias de acuerdo a la sintomatología (APA, 1995):	
Tipo insomnio	Síntomas de trastornos de inicio y continuidad del sueño, y de sensación de sueño no reparador.
Tipo hipersomnia	Incremento de la duración del sueño nocturno o somnolencia excesiva diurna.
Tipo parasomnia	Comportamientos anormales que tienen lugar durante el sueño o durante la transición sueño-vigilia.
Tipo mixto	Se manifiesta por múltiples síntomas relacionados con el sueño, pero ninguno de ellos predomina.



Las características del EEG dependen del tipo de sustancia consumida y se relacionan con el periodo de uso: durante la intoxicación, el consumo crónico o la abstinencia (APA, 1995).

Alcohol: Se han identificado alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) causadas directamente por el consumo de alcohol y que afectan la manifestación del sueño. El efecto del alcohol sobre el sueño resulta principalmente de la interacción entre los sistemas de GABA, serotonina y adenosina (Landolt y Gillin, 2001).

La ingesta de alcohol durante el periodo de crecimiento cerebral acelerado produce pérdida celular en varias regiones encefálicas, incluyendo el núcleo supraquiasmático, provocando acortamiento del ciclo sueño-vigilia en ratas (Earnest, Chen y West, 2001).

Es frecuente que los pacientes con síntomas de insomnio tomen bebidas alcohólicas para inducir el sueño disminuyendo la latencia al dormir (ASDA, 1990). El consumo de diferentes dosis de alcohol inicialmente mejora el sueño; aunque las dosis elevadas provocan TDS durante la segunda mitad del periodo de sueño; por otro lado, rápidamente se desarrolla tolerancia a los efectos sedantes del alcohol (Roehrs y Roth, 1991).

Los TDS son muy frecuentes en los pacientes alcohólicos; durante el periodo de consumo y de abstinencia experimentan insomnio de inicio y disminución del tiempo total de sueño (Brower, 2001).

El alcoholismo produce disminución de la eficiencia del sueño y de la duración y proporción del SOL (APA, 1995); también provoca fragmentación del sueño e interrumpe el curso temporal de la actividad delta (Landolt y Gillin, 2001).

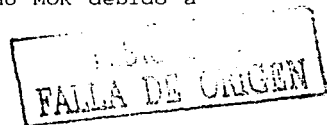
El alcoholismo se asocia con incremento del sueño MOR y de las ensoñaciones de carácter vívido y ansioso durante la primera parte de la noche; además se ha identificado disminución de la eficiencia del sueño y de la latencia al MOR junto con incremento del número de despertares, de la vigilia y de la densidad total de MOR; con lo anterior se sugiere que los sujetos con alcoholismo primario tienen alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica y colinérgica (Gann et al. 1998).

Durante la abstinencia de alcohol se observa fragmentación del dormir, alteración de la continuidad del sueño, junto con incremento en la duración del sueño MOR; estos síntomas se pueden manifestar durante semanas y aún años después del inicio de la abstinencia (APA, 1995).

Anfetaminas y estimulantes afines: El uso de estas sustancias se caracteriza por insomnio durante la intoxicación e hipersomnias durante la abstinencia. Durante la intoxicación aguda hay reducción del tiempo total de sueño, incremento de la latencia al dormir, del número de despertares y de movimientos corporales. También disminuye la duración del sueño MOR y el sueño de ondas lentas (APA, 1995).

Se ha identificado disminución de los precursores de serotonina en el líquido cefalorraquídeo de usuarios de amfetaminas asociados con deficiencias cognitivas y alteraciones de sueño (McCann, Eligulashvili, Ricaurte; 2000).

La interrupción del consumo crónico de amfetaminas produce hipersomnias, que se manifiesta como aumento de la duración del sueño nocturno y somnolencia diurna excesiva (Parrot, 2002). Puede incrementar la duración del sueño MOR debido a un efecto de rebote.

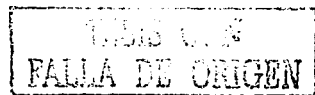


Cocaína: A las dos semanas de vida el sueño activo está menos organizado en neonatos hijos de madres usuarias de cocaína (Regalado, Schechtman, Del Angel y Bean; 1995). Durante la intoxicación aguda la cocaína produce típicamente insomnio, disminución del tiempo total de sueño y fragmentación del dormir; así como hipersomnia y alteración importante de la arquitectura del sueño durante la abstinencia (Johanson, Roehrs, Schuh y Warbasse; 1999).

Opiáceos: La administración aguda de opiáceos disminuye el sueño REM dando lugar a un ligero cambio global de la cantidad total de sueño y de la vigilia; aunque, la administración crónica de opiáceos produce tolerancia a los efectos sedantes en la mayoría de los individuos y se desarrollan síntomas de insomnio (APA, 1995).

Hipnóticos: También se desarrollan síntomas de insomnio por consumo de fármacos depresores del SNC. El uso de hipnóticos durante más de dos meses produce tolerancia y dependencia a la sustancia activa; por lo tanto disminución de la respuesta inductora de sueño (ASDA, 1990).

Durante la intoxicación aguda, los hipnóticos provocan somnolencia y la aparición de husos de sueño, disminuyendo la duración de la vigilia y del sueño REM; sin embargo, el consumo crónico de benzodiacepinas produce tolerancia y síntomas de insomnio ya que disminuye la duración del sueño de ondas lentas e incrementa la del sueño ligero (Lipmann, Manour y Hasan; 2001). La abstinencia al consumo de hipnóticos produce síntomas de insomnio (Holbrook, Crowther, Jetter, Cheng y King; 2000).



TABAQUISMO

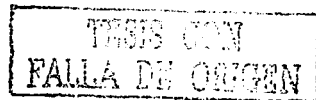
El tabaco es una planta cuyo consumo se ha generalizado con el paso del tiempo hasta quedar como un hábito socialmente aceptado; su uso provoca tos crónica, bronquitis, garganta irritada, cáncer en labios, boca, garganta y pulmones (Margain, Castro y Llanes, 2002).

Se estima que más de 120 personas mueren diariamente por males asociados al consumo de tabaco, lo cual equivale al 10% de las muertes acaecidas a nivel nacional (Encuesta Nacional de Adicciones, 1998).

De acuerdo a esta encuesta 27.7% de la población urbana entre 12 y 65 años fuma, mientras que los ex-fumadores (casos que reportaron haber fumado alguna vez en la vida por períodos mínimos de un mes) representan el 14.8%. El tabaquismo es más frecuente entre los hombres (42.9%) respecto a las mujeres (16.3%).

Villalba, Espinosa y Sansores (1999) mencionan que anualmente de 2500 personas que se someten a una entrevista estructurada para dejar de fumar; únicamente 70(2.8%) se mantienen abstinentes un año después de haber terminado la terapia para dejar el hábito.

En la cuarta versión del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (APA, 1995) existe un apartado que incluye a los trastornos relacionados con sustancias donde, entre otras, se describen las alteraciones relacionadas con el consumo de nicotina.

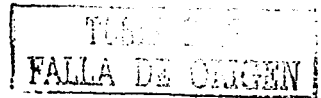


Adicciones

La dependencia de sustancias o adicción consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, conductuales y fisiológicos que señalan que el individuo sigue consumiendo una sustancia (o varias), a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con el consumo. Existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, la abstinencia y a una ingesta compulsiva de la sustancia (Benowitz, 1996).

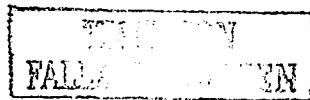
De acuerdo a la APA (1995), la dependencia se define por la presencia de tres o más síntomas de los que se describen a continuación dentro de un periodo de 12 meses:

- a) Existe la necesidad de incrementar la dosis de la sustancia para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado (tolerancia); o hay una notable disminución de los efectos de la sustancia con el uso de la misma dosis.
- b) La abstinencia es un comportamiento inadaptativo con características cognoscitivas y fisiológicas que se manifiestan cuando disminuye la concentración sanguínea de una sustancia en un individuo que ha mantenido consumo prolongado de grandes cantidades de la misma. Los síntomas de la abstinencia desaparecen cuando el sujeto toma la sustancia.
- c) Hay incremento de la cantidad y el tiempo de consumo de la sustancia respecto a la expectativa del paciente.
- d) El sujeto puede expresar el deseo persistente de controlar o abandonar el consumo de la sustancia. En algunos casos habrá un historial de numerosos intentos infructuosos de controlar o abandonar el consumo.
- e) Hay incremento del tiempo dedicado a obtener la sustancia, a tomarla y a recuperarse de sus efectos.



f) Todas las actividades de la persona giran en torno a la sustancia. Importantes actividades sociales, laborales o recreativas pueden abandonarse o reducirse debido al consumo de la sustancia.

g) El sujeto puede abandonar las actividades familiares para consumir la sustancia en privado o se reúne con gente que comparte el consumo. El paciente continúa consumiendo a pesar de reconocer que provoca problemas psicológicos y fisiológicos.



Mecanismos moleculares implicados en las adicciones

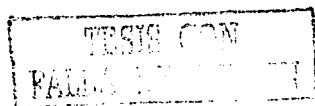
El aprendizaje, la memoria y las adicciones están moduladas por los mismos factores neurotróficos, comparten mecanismos intracelulares de segundos mensajeros y dependen de la activación del factor de transcripción CREB (Nestler, 2002).

El uso de psicoestimulantes está relacionado con la activación del receptor D1, este receptor está acoplado a una proterina G estimulante que incrementa la producción de AMP cíclico activando a la proterina cinasa tipo A; este proceso tiene como resultado un incremento en el flujo de calcio (Genova, Berke e Hyman, 1997).

La cocaína y las anfetaminas inducen fosforilación del CREB e incrementan la actividad de los genes de expresión temprana como proteínas AP-1, c-fos, fra 2, fos-B y jun-B; estos cambios se han identificado en el cuerpo estriado y resultan de un proceso de adaptación a largo plazo al uso de psicoestimulantes (Genova, Berke e Hyman, 1997).

Después de la administración repetida de anfetaminas el patrón de la fosforilación del CREB y de los genes de expresión temprana se mantiene elevado varias horas después de la última exposición a la droga. Con el uso agudo el pico de estimulación ocurre a los 15 minutos y después disminuye rápidamente; a diferencia de lo anterior, se considera que la expresión de la actividad de los sistemas de segundos mensajeros implica cierta plasticidad y fenómenos de adaptación en el funcionamiento neuronal que subyace a los complejos síntomas de las adicciones (Nestler, 1997; Genova, Berke e Hyman, 1997).

Algunos de esos fenómenos de adaptación son respuestas homeostáticas en consecuencia a un elevado nivel de un neurotransmisor. Se considera que estos cambios homeostáticos también son funcionales y transitorios ya que los síntomas de

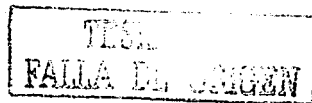


La abstinencia desaparecen tarde o temprano (Genova, Berke e Hyman, 1997).

La administración aguda de opiáceos actúa sobre los receptores μ inhibiendo la actividad del *locus coeruleus* y del área tegmental ventral debido a la acción de proteínas G inhibitorias (Akil, Meng, Darragh, Devine y Watson; 1997); este fenómeno es consecuencia de la inhibición de la adenilciclase y la reducción de la actividad de la proteína cinasa A. A diferencia de lo anterior, la administración crónica de opio incrementa los niveles de expresión de la adenilciclase y de la proterina cinasa A en el *locus coeruleus* y en el núcleo accumbens; se ha identificado también que hay incremento del factor de transcripción CREB y C/EBP después de la administración crónica de morfina en el *locus coeruleus* (Nestler, 1997).

Los cambios en la regulación de la vía del AMP cíclico, consecuencia del uso crónico de opiáceos, está relacionada con el fenómeno de tolerancia; este fenómeno también se ha identificado con el uso de cocaína y alcohol (Nestler, 1997 b).

Es posible que la tolerancia a los opiáceos sea consecuencia de un proceso de internalización de receptores mediante la fosforilación. Otra posibilidad es que la tolerancia se presente debido a una modificación de la capacidad de acoplamiento entre los receptores a opiáceos y las proteínas G inhibitorias (Nestler, 1997 b).



Tabaquismo y estrés

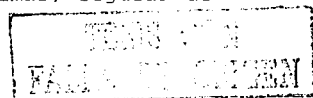
Existen diversas opiniones respecto a los efectos ansiolíticos que provoca la nicotina. La paradoja de Nesbitt puntualiza que el fumar genera cambios psicológicos y fisiológicos que normalmente son incompatibles, aparentemente el tabaco provoca efectos estimulantes y relajantes (Parrot, 1998).

Los fumadores frecuentemente reportan que encienden un nuevo cigarrillo cuando están tensos o ansiosos y que se tranquilizan al fumar (Munafó, Johnstone, Murphy y Walton; 2001); no obstante, Parrot (1996) menciona que si el tabaco tuviera efectos ansiolíticos los tabacómanos tendrían menos ansiedad que los no fumadores; sin embargo, los fumadores generalmente tienen más síntomas de ansiedad, sobre todo, cuando no han fumado recientemente; por lo general tienen más estrés que el promedio de la población no fumadora (Murray, 1990).

También, se ha identificado que el tabaco produce estrés ya que durante el inicio de la abstinencia se incrementan los síntomas de ansiedad, irritabilidad e intranquilidad; pero después de 14 días empiezan a disminuir estos síntomas progresivamente a través de los 30, 60 y 90 días de abstinencia (Hughes, 1992).

La "ganancia" psicológica que se experimenta al fumar se debe a la disminución de la abstinencia al consumir otro cigarro; la abstinencia al tabaco se caracteriza por sentimientos de estrés, enojo, irritabilidad y dificultad de concentración; junto con aumento del apetito y búsqueda de cigarros (Hughes, 1994).

Parrot (1994) describió que hay frecuentes fluctuaciones del afecto, con disminución autopercebida del estrés e incremento de la activación inmediatamente después de fumar, seguido de

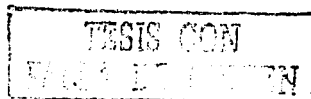


un deterioro correspondiente entre cigarrillos; así, concluye que los fumadores tienen frecuentes síntomas de ansiedad y disminución del estado de ánimo durante el día.

Los malestares psicológicos también se ajustan a los patrones de consumo; ya que los fumadores regulares encienden otro cigarro cada 30 ó 60 minutos (Parrot, 1996).

Parrot (1998) menciona el tabaco disminuye el estrés e incrementa la activación en los fumadores. El consumo de cigarros produce sentimientos de relajación, placer y mejora de la concentración restaurando el funcionamiento normal. La disminución de la nicotina produce estrés psicológico: nerviosismo, irritabilidad, depresión; y disminuye la concentración y deteriora la ejecución de tareas.

Los cambios del afecto también pueden estar asociados con la conducta de fumar; es posible que el paso del humo por la garganta se convierta en un estímulo condicionado que contribuya a la disminución de los síntomas de abstinencia (Schiffman, Paty, Kassel, Gyns y Zettler-Segal; 1994).

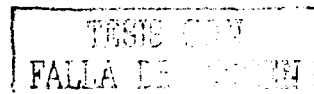


Nicotina y sistema nervioso central

La nicotina es el principal agente psicoactivo que se ha encontrado en el tabaco y es responsable de los efectos fisiológicos causantes de la adicción (Tomkins y Sellers, 2001). Villalba y Espinosa y Sansores (1999) mencionan que existen diferencias en el contenido de la nicotina de acuerdo al tipo y cepa de la planta de tabaco, también la concentración de nicotina depende de la manera en que el tabaco es procesado; el tabaco claro tiene un PH ácido (5-6) y el tabaco oscuro alcalino (PH 6-8).

Las bases moleculares de los efectos fisiológicos y conductuales de la nicotina se describieron en 1980 por Romano y Goldstein cuando se mencionó que la nicotina se une a los receptores nicotínicos colinérgicos (Picciotto, 1998). A nivel periférico se han identificado receptores colinérgicos nicotínicos preganglionares y postganglionares (simpáticos y parasimpáticos); el consumo de nicotina causa incremento de la actividad colinérgica y adrenérgica provocando vasoconstricción de los órganos abdominales, incremento de la actividad gastrointestinal y disminución de la frecuencia cardiaca (Sansores, Ramírez y Espinosa; 2000). Los receptores nicotínicos colinérgicos (por sus siglas en inglés nAChRs) tienen estructura pentamérica y contienen subunidades: alfa (2-9) y beta (2-4); los receptores que contienen las subunidades beta 2 y alfa 4 se manifiestan en más del 90% de los receptores (Sargent, 1993); y tienen la más alta afinidad a la nicotina (Picciotto, Caldarone, King, y Zachariou; 2000).

Mediante manipulaciones genéticas se han obtenido ratones que no poseen la subunidad beta 2 en los receptores de las neuronas del sistema dopaminérgico; estos ratones no



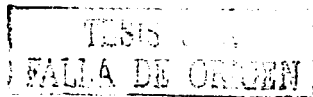
responden a la estimulación de la nicotina; perdiéndose la conducta de auto administración (Picciotto, 2000).

Se propone que en SNC la mayoría de los nAChRs son presinápticos y que tienen una función moduladora en la neurotransmisión de dopamina, GABA, Ach, serotonina y noradrenalina (Wonnacott, 1997) y de glutamato (Grenhoff y Svensson, 1989).

De acuerdo con Tomkins y Sellers (2001), la nicotina ejerce sus efectos sobre el SNC estimulando a los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental produciendo incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Existen neurotransmisores que ejercen un papel neuromodulador:

- a) Hay interneuronas gabaérgicas que ejercen efecto inhibitorio tónico sobre el área tegmental ventral disminuyendo la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Los opioides, la nicotina y el alcohol bloquean el efecto inhibitorio del GABA y se facilita la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.
- b) Los cuerpos celulares en el área tegmental ventral liberan dopamina en el núcleo accumbens. Los opioides, la nicotina y el alcohol estimulan directamente los cuerpos celulares produciendo incremento en la liberación de dopamina en accumbens.
- c) En el espacio presináptico se ejerce recaptura de dopamina; sin embargo, la cocaína y anfetaminas bloquean este fenómeno por lo que la estimulación dopaminérgica se mantiene más tiempo. Las anfetaminas también incrementan la liberación de dopamina.



Desde el punto de vista neurofisiológico, se comprende el potencial adictivo de la nicotina ya que altera distintos mecanismos en el SNC provocando ansiedad y modificando respuestas de recompensa, cognición y la conducta alimenticia (Grenhoff y Svensson, 1989).

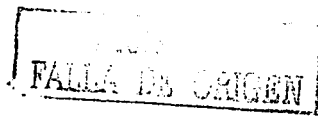
En humanos se ha descrito que la abstinencia a la nicotina produce incremento de peso, irritabilidad, insomnio, depresión y dificultad en la concentración (Hughes, 1994), ansiedad, impaciencia, inquietud, hambre excesiva, trastornos de sueño y búsqueda de tabaco.

Los síntomas psicológicos y fisiológicos de la abstinencia aparecen dentro de las primeras 24 horas, surgen más síntomas durante las próximas 24 horas y declinan después de tres o cuatro semanas (Gross y Stitzer; 1989).

La exposición neonatal a la nicotina reduce la respuesta electrofisiológica del hipocampo ante estímulos auditivos (Eles, Somes, Thomas y Riley; 1997) y provoca efectos teratogénicos sobre el SNC que persisten hasta la vida adulta (Slawecki, Thomas, Riley y Eles, 2000).

Aunque hay evidencia de que la nicotina provoca efectos adversos sobre el SNC; también hay que mencionar que se ha desarrollado investigación para determinar los posibles usos terapéuticos de los cambios en la neurotransmisión provocados por la nicotina.

Después de lesiones en los núcleos colinérgicos de cerebro basal anterior, se ha observado que la nicotina mejora la ejecución en algunos paradigmas de aprendizaje; también, usando modelos animales knock out (en rata) se determinó que la ausencia de la subunidad beta 2 en los receptores colinérgicos produce deterioro en el aprendizaje (Picciotto, 2000).



Considerando lo anterior, los receptores nicotínicos en el SNC han sido el blanco para el desarrollo de tratamientos farmacológicos para problemas de memoria en sujetos con Alzheimer u otros trastornos neurodegenerativos (Jackson, Jonnala y Terry, 1999).

Se ha buscado corregir los problemas cognitivos causados por las deficiencias colinérgicas que hay en pacientes con enfermedad de Alzheimer estimulando la liberación de acetilcolina con el uso de nicotina (Wilson et al. 1995)

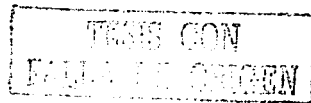
La administración de nicotina disminuye el efecto atenuante de las funciones cognitivas en los pacientes con Alzheimer; los estudios de tomografía por emisión de positrones revelan deficiencia de receptores nicotínicos colinérgicos cuando inician las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer (Nordberg, 2001).

La nicotina provoca mejoría en la ejecución de tareas de memoria espacial y de trabajo que se aprecia mejor en tareas de memoria a corto plazo; el consumo de tabaco produce incremento de la vigilancia y mejora el rendimiento en tareas cognitivas en individuos sanos, fumadores y pacientes con Alzheimer; así como en ratas con lesión en cerebro basal anterior (Picciotto, 1998).

Jarvik (1991) reporta que es frecuente que los fumadores consuman un cigarro antes de realizar una tarea compleja que requiere estar despierto y atento.

Zubieta (2001) reportó que después de fumar un cigarro se identifica incremento del flujo sanguíneo cerebral, particularmente en el tálamo.

Domino et al. (2000), usando la tomografía por emisión de positrones determinó imágenes del metabolismo (flujo sanguíneo cerebral regional) de la glucosa después de la administración nasal de nicotina y determinó que la



nicotina provocó incremento metabólico en el giro frontal inferior izquierdo, giro cingulado izquierdo posterior y el tálamo derecho.

TESES
FALLA DE ORIGEN

Tabaquismo y electrofisiología

Mediante estudios de audiometría se ha encontrado que el tabaquismo incrementa la amplitud de los componentes tempranos y disminuye la de los componentes tardíos de la respuesta auditiva. El tabaquismo incrementa la excitabilidad cortical y disminuye transitoriamente la actividad delta e incrementa la actividad rápida (Ashley y Craig, 2001).

Knott y Venables (1977) reportan que los fumadores en abstinencia nocturna tienen menor activación EEG respecto a los sujetos no fumadores o fumadores activos; mencionan que la privación de tabaco generalmente reduce la activación EEG mientras que el uso del mismo generalmente produce activación EEG promedio o normal.

Después de cuatro fumadas se observa desincronización EEG, reducción del poder espectral de las frecuencias delta y theta junto con incremento del poder y pico de la frecuencia alfa (Knott, 1989) y beta (Knott, Bosman, Mahoney, Ilivitsky y Quirt; 1999).

La estimulación EEG inducida por el tabaquismo se mantiene hasta por 20 minutos (Knott y Venables, 1977).

Después de la privación nocturna de tabaco los fumadores exhiben incremento de la actividad EEG de baja frecuencia y decremento de las frecuencias rápidas; este resultado puede ser consecuencia de la abstinencia nocturna a la nicotina (Xu y Domino; 2000).

Ferger y Kuschinsky (1994) administraron diferentes dosis de nicotina provocando desincronización EEG y disminución del poder espectral EEG ratas.

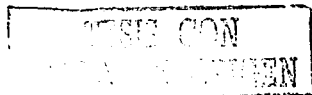
Tabaquismo y sueño

La relación directa de la acetilcolina, serotonina, dopamina y noradrenalina con la manifestación de las fases de sueño (particularmente en los pacientes con diagnóstico de depresión) llevó al planteamiento de que los cambios en la manifestación del sueño MOR característicos de la depresión pueden ser consecuencia de un desbalance provocado por mayor actividad colinérgica respecto a la aminérgica (Benca, 1994). Esta teoría se apoya en los beneficios que obtienen los pacientes depresivos por el incremento del nivel de serotonina con el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina.

Considerando que la acetilcolina ejerce sus efectos mediante la activación de los receptores "nAChRs" se ha evaluado la aplicación directa de nicotina en el puente. Por ejemplo, Velázquez-Moctezuma, Shalauta, Gillin y Shiromani (1990) encontraron que la inyección de nicotina en la formación reticular pontina incrementó de manera significativa el sueño MOR y disminuyó el sueño lento I, la vigilia y la latencia al REM sugiriendo que la nicotina participa en la generación del sueño MOR.

Mihailescu, Guzmán-Marín y Drucker-Colín (2001) administraron nicotina en el núcleo del rafe dorsal causando incremento significativo de la actividad de las neuronas serotoninérgicas y en la liberación de serotonina; simultáneamente disminuyó la actividad de las neuronas del tegmento dorsolateral y del tegmento pedúnculo pontino.

Existe evidencia que sugiere que el tabaquismo es un medio de automedicación en pacientes depresivos; la aplicación parches de nicotina disminuye los síntomas depresivos en fumadores y no fumadores. Estos datos clínicos apoyan la hipótesis de que



la nicotina provoca cambios en el estado de ánimo y en las características del sueño (Drucker-Colin y Mihailescu; 2000). Durante el sueño MOR, la administración subcutánea de nicotina incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas serotoninérgicas del rafe (362.61%) causando inhibición de las ondas PGO. El incremento de la actividad serotoninérgica (causado por la administración de nicotina) inhibe la actividad colinérgica del puente (Guzmán-Marín, Alam, Mihailescu, Szymusiak, McGinty y Drucker-Colin; 2001).

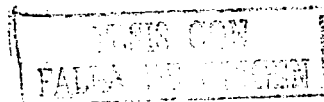
La nicotina suprime las ondas PGO del sueño MOR en las ratas apoyando la idea de que las neuronas del núcleo del rafe dorsal son inhibitoras del sueño MOR (Vázquez, Guzmán-Marín, Salín-Pascual y Drucker-Colín; 1996).

Otra aproximación al estudio de los posibles efectos de la nicotina sobre el dormir surge del uso de sustitutos nicotínicos.

La aplicación de parches de nicotina (a sujetos no fumadores) se asocia con incremento de la latencia al dormir junto con la disminución del tiempo total de sueño, de la eficiencia del dormir y de la duración de la fase 2 y MOR. También disminuyó la latencia al sueño MOR y provocó despertar prematuro (Gillin et al, 1994; Dávila, 1994; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998).

A diferencia de lo anterior, al aplicar parches de nicotina a sujetos con diagnóstico de depresión se observó incremento en la duración del sueño MOR y disminución de los síntomas depresivos (Salín-Pascual et al, 1995).

Con el uso de cuestionarios se ha identificado que el tabaquismo está asociado con insomnio, dificultad para comenzar a dormir y despertares nocturnos (Phillips, 1995; Breslau, 1996 y Jonson, 2001). También se ha determinado que la abstinencia al tabaco provoca incremento subjetivo del



número de despertares durante el sueño (Hatsukami, Dahlgren, Zimmerman y Hughes; 1988).

Empleando actigrafía Wolter et al (1996) encontraron que la abstinencia al tabaquismo produjo disminución de la actividad diurna; pero no encontraron cambios en la eficiencia del sueño ni en la actividad nocturna. Sugieren que para investigaciones posteriores se deben estudiar muestras más grandes y llevar a cabo evaluaciones de sueño más específicas como la polisomnografía.

Prosise et al (1994) reportaron que la abstinencia al tabaco provocó incremento del número de alertamientos (presencia de actividad alfa dentro de las fases de sueño), aumento del tiempo de la fase 1, del movimiento durante el dormir, de cambios de fase de sueño y del número de despertares junto con disminución de la latencia al dormir en la prueba de latencias múltiples de sueño (PLMS).

Soldatos et al (1980) encontraron que el tabaquismo se asocia con dificultad para iniciar a dormir, pero no encontraron cambios significativos en el número de despertares ni en la duración de las fases de sueño. También reportan que la abstinencia abrupta del hábito resulta en mejoría del sueño.

Wetter et al (1995) reportan que los fumadores en abstinencia tienen más fragmentación del sueño, incremento de las activaciones EEG, los despertares y cambios de fase de sueño; la aplicación de parches de nicotina (durante la abstinencia) provocó incremento de la calidad del dormir y del sueño de ondas lentas; también disminuyó la fragmentación del sueño. No encontraron cambios en la manifestación del MOR.

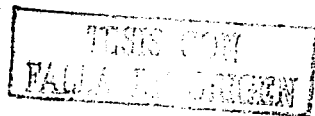
Aunque existen trabajos previos con objetivos y técnicas semejantes a las del proyecto que nos ocupa; es importante mencionar que existen algunas inconsistencias metodológicas que influyeron en los resultados. La ausencia de un grupo



control no permite interpretar los resultados respecto a una línea base; al no realizar algún método de verificación bioquímica de la abstinencia se corre el riesgo de obtener datos de abstinencias parciales; la ausencia de evaluaciones neumológicas no permitió descartar enfermedades secundarias al tabaquismo que en si mismas se acompañan de alteraciones respiratorias inducidas por el sueño.

También es importante señalar que algunos de los estudios no reportan el control de variables propias de los sujetos como antecedentes de otras adicciones, enfermedades psiquiátricas o TDS; cabe mencionar que estos aspectos pueden influir de manera importante sobre la arquitectura del sueño.

En otro sentido, es importante vincular los resultados del presente trabajo con los reportes que describen los efectos de la nicotina sobre la disponibilidad de neurotransmisores y la actividad de núcleos en SNC que están directamente relacionados con el ciclo sueño vigilia.



MÉTODO

Planteamiento del problema:

¿Qué efectos tienen el tabaquismo crónico y la abstinencia sobre la arquitectura del sueño?

Objetivos:

- 1) Determinar las características de la arquitectura del sueño de un grupo de fumadores crónicos respecto a un grupo control.
- 2) Identificar los posibles cambios después de un mes de abstinencia al tabaquismo en el mismo grupo experimental.

Hipótesis de trabajo:

Considerando los efectos estimulantes que ejerce la nicotina sobre el SNC; se espera que el tabaquismo crónico provoque características de insomnio en la arquitectura del sueño. Por otra parte, tomando en cuenta los síntomas de ansiedad que se manifiestan durante la abstinencia al tabaquismo; es posible que después de un mes de abstinencia al tabaco aún se observen manifestaciones de insomnio en la arquitectura del sueño.

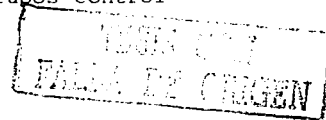
Hipótesis estadísticas.

Hipótesis alterna:

Ha: Existen diferencias estadísticamente significativas en la arquitectura del sueño obtenida de los grupos control y experimental (éste último en sus condiciones basal y de seguimiento).

Hipótesis nula:

H0: No existen diferencias estadísticamente significativas en la arquitectura del sueño obtenida de los grupos control



y experimental (éste último en sus condiciones basal y de seguimiento).

Sujetos:

La muestra se conformó con 24 pacientes adultos de la clínica de tabaquismo del Hospital General de México (edad promedio de 40.96 años \pm e.e. 1.97, 10 mujeres y 14 hombres) y de 24 sujetos control pareados por edad y sexo respecto al grupo experimental.

Muestreo:

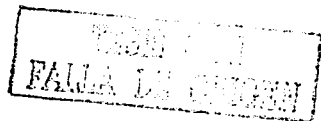
Se realizó muestreo intencional, se incluyeron a pacientes de la Clínica de Tabaquismo del Hospital General de México.

Criterios de inclusión:

1. Consumo mayor a 10 cigarros de tabaco por día durante más de 10 años.
2. Dependencia física a la nicotina; puntuación \geq a 7 en la escala de Fargerström (Fargerström, 1978).
3. Intención de dejar de fumar.

Criterios de exclusión:

1. Síntomas o signos relacionados con alteraciones del dormir.
2. Diagnóstico de alguna enfermedad distinta al tabaquismo.
3. Antecedentes de trastornos psiquiátricos o de otras adicciones.
4. Consumo de fármacos.
5. Diagnóstico de algún trastorno de sueño después del primer estudio PSG.
6. Presencia de cotinina antes de la segunda valoración PSG.



Los sujetos control estuvieron libres de enfermedad alguna, TDS, consumo de medicamento y de tabaquismo.

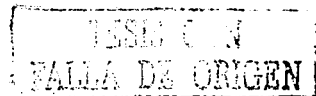
DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES OPERACIONALES

Dependiente

Arquitectura del sueño:

- a. Tiempo total de registro: Duración total del registro polisomnográfico.
- b. Tiempo total de sueño (TTS): Duración total de registro menos la duración de la vigilia.
- c. Tiempo total de vigilia: Tiempo total de registro menos tiempo total de sueño.
- d. Índice de eficiencia del sueño (IES): Tiempo total de sueño entre tiempo total de registro (TTR) y multiplicado por 100.
- e. Porcentaje de cada fase de sueño: Duración total de cada fase dividido sobre el TTS y multiplicado por 100.
- f. Porcentaje de la vigilia: Duración total de la vigilia dividido sobre el TTR y multiplicado por 100.
- g. Número de despertares: Número de cambios de alguna fase de sueño a vigilia con duración igual o mayor a un minuto.
- h. Índice de apnea-hipopnea del sueño: Número de alteraciones respiratorias durante el sueño dividido sobre el TTS (expresado en horas y decimales de hora).



- i. Índice de movimientos periódicos de las extremidades: Número de movimientos periódicos de las extremidades dividido sobre el TTS (expresado en horas y decimales de hora).
- j. Activaciones electroencefalográficas: Presencia de ritmo alfa, con duración menor a 15 segundos, dentro de las fases de sueño.

Independiente

El tabaquismo crónico fue definido por los siguientes criterios:

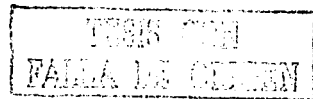
- a) Consumo mayor a 10 cigarros de tabaco por día.
- b) Consumo de cigarros durante 10 años o más.
- c) Puntuación 2 a 7 en el cuestionario de dependencia a la nicotina (Fargerström, 1978).

La abstinencia a la nicotina se definió como ausencia de cotinina (principal metabolito de la nicotina) en orina (Zevin, Jacob III, Geppetti y Benowitz; 2000).

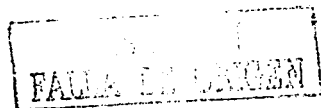
El tratamiento contra el tabaquismo inició con la explicación del programa para dejar de fumar a los pacientes que lo solicitaron. Con el objetivo de identificar alguna patología cardiorespiratoria se le realizó una exploración física, un electrocardiograma, una espirometría y se tomaron dos teleradiografías de tórax a quienes desearon ingresar al tratamiento.

El programa contra el tabaquismo se llevó a cabo en 8 sesiones en las que se desarrollaron los siguientes temas:

Sesión 1	<p>Presentación de grupo.</p> <p>Introducción a los procesos de aprendizaje y su relación con el tabaquismo.</p>
----------	--



	Explicación del uso de auto-registros con el objetivo de obtener la línea base.
Sesión 2	Revisión de auto-registros. Conceptos de modificación de conducta y terapia cognitivo conductual relacionados con el tabaquismo.
Sesión 3	Revisión de auto-registros. Conceptos de tipos de dependencia. Establecimiento de contrato de abandono del consumo de tabaco. Cada paciente explicó su patrón de consumo en función la información obtenida de su auto-registro.
Sesión 4	Explicación de los síntomas del síndrome de abstinencia. Entrenamiento en técnicas de relajación. Control de la imaginación. Supresión abrupta del tabaquismo.
Sesión 5	Información sobre psicofisiología de la adicción al tabaquismo. Entrenamiento en asertividad. Enfermedades y calidad de vida relacionadas con el tabaquismo.
Sesión 6	Revisión de auto-registro de seguimiento. Información sobre aspectos nutricionales y síndrome de abstinencia.
Sesión 7	Revisión de auto-registro de seguimiento. Técnicas de afrontamiento al estrés. Preparación del cierre de grupo.
Sesión 8	Cierre de grupo. Determinación de contrato de seguimiento.



VARIABLES CONCEPTUALES

Dependiente

La arquitectura del sueño se refiere a la organización de las fases de sueño y la vigilia dentro de un periodo de sueño. A menudo se describen como alteraciones de la arquitectura de sueño al incremento de los despertares, las activaciones electroencefalográficas y de los cambios de fase de sueño (Thorpy y Yager, 1991).

Independiente

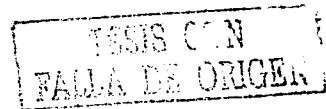
Tabaquismo crónico

El tabaquismo no es un simple hábito, es una compleja adicción fisiológica (Rennard y Daughton, 2000). Es una dependencia a una droga, donde la nicotina es una sustancia indispensable; el inicio del tabaquismo es determinado por factores sociales y psicológicos y el mantenimiento del hábito depende de factores psicológicos y fisiológicos (Murray, 1990).

Abstinencia

En 1992, Hughes definió que la abstinencia al tabaquismo está integrada por tres factores: afectivo (ansiedad, intranquilidad, dificultad de concentración e irritabilidad), apetito (hambre e incremento de peso) e insomnio (vigilia durante la noche).

Es importante mencionar que este proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética del Hospital General de México de la Secretaría de Salud.



INSTRUMENTOS Y MATERIALES:

Los estudios PSG se realizaron en polígrafos digitales marca Biologic con Software Sleep Scan 3.1 (1993).

Termistor para registro de flujo aéreo nasobucal marca Protech.

Banda para registro de esfuerzo torácico marca Protech.

Electrodos de plata con baño de cloruro de plata, con cables de 1.5 y 2.5 metros de largo marca Grass.

Colodión al 10% marca Sigma.

Sensor de oximetría marca ohmeda.

Cinta microporo marca 3M.

Tijeras metálicas.

Gasa para curación.

Aire comprimido.

Escenario:

Los estudios polisomnográficos se llevaron a cabo en una habitación de 3 x 3 metros alfombrada y acondicionada para que los sujetos durmieran adecuadamente. En la habitación se encuentra una cama (2 x 1.5 metros), un ropero, un sillón, persianas, dos buroses y dos lámparas.

El cuarto de registro también cuenta con sistema de circuito cerrado de video para observar a los pacientes durante el estudio y un baño completo para brindar la mayor comodidad al paciente.

Procedimiento:

A los sujetos del grupo experimental se les realizó un primer estudio PSG (condición basal), enseguida acudieron a la

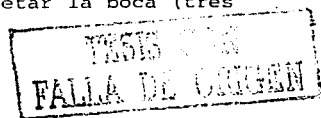


clínica contra el tabaquismo del Hospital General de México donde recibieron el tratamiento para eliminar dejar de fumar. Después de un mes de tratamiento se realizó una prueba para determinar la cantidad de nicotina en una muestra de orina. Una vez comprobada la abstinencia (bioquímica) al tabaquismo se realizó el segundo registro PSG (condición de seguimiento). Al concluir con ambas mediciones PSG de algún sujeto experimental se procedió a registrar el caso control correspondiente, pareado por edad y sexo (en los resultados al grupo control).

Los estudios PSG consistieron en la captura simultánea de señales EEG (derivaciones centrales y occipitales izquierdas y derechas), electrooculográficas (PG1-A1 y PG2-A1), electromiográficas (de mentón y de tibiales anteriores); además, se registró electrocardiograma, flujo de aire nasobucal, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, oximetría, ronquido, frecuencia cardíaca y posición corporal. Para la realización de los estudios PSG se citó a los sujetos en las instalaciones de la Clínica de Trastornos de Sueño a las 19:30 horas. Se les indicó la habitación en la que durmieron y pidió que se pusieran la ropa que usaban para dormir. Enseguida se les condujo al cuarto de preparación y se les colocaron los electrodos y dispositivos de registro. Después se conectaron los electrodos y dispositivos al preamplificador y se pidió a los sujetos que entraran a la habitación asignada. Después se ayudó a los sujetos a acostarse.

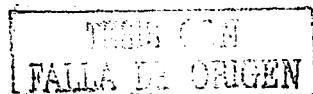
Se conectó el preamplificador a la computadora de registro, se comprobó la calidad de las señales y se realizó la biocalibración del siguiente modo:

Se indicó a los sujetos mover los ojos de izquierda a derecha, de arriba abajo (cinco veces), apretar la boca (tres



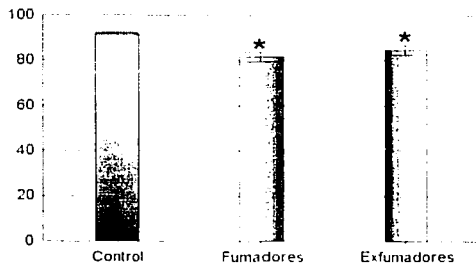
veces). cerrar y abrir los ojos (durante 30 segundos); además se les pidió interrumpir la respiración (durante 10 segundos) y, finalmente, mover el pie derecho (tres veces) y posteriormente el izquierdo (tres veces también).

Los estudios se realizaron entre las once de la noche y las siete y media de la mañana del día siguiente (+/- 30 minutos) y se cuidó que tuvieran duración promedio de ocho horas.



Se identificó que el grupo experimental en sus condiciones basal (81.7%) y de seguimiento (84.75%) tuvieron disminución de la eficiencia del sueño respecto al grupo control (91.82%): $F(2,69) = 9.028$, $p < 0.001$. Además, se observó que el grupo de seguimiento tuvo incremento significativo de la eficiencia del sueño respecto al grupo experimental; ver grafica 2.

INDICE DE EFICIENCIA DEL SUEÑO

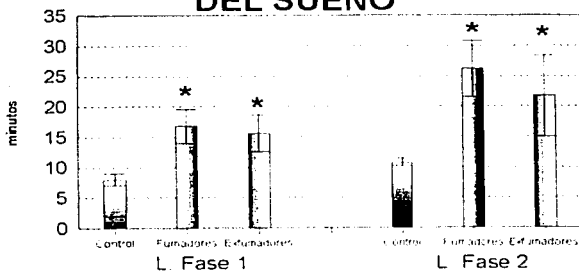


Grafica 2 Índice de eficiencia del sueño en sujetos control, fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en porcentaje y cada barra representa la media \pm error estándar. *Diferencias significativas respecto al control. ANOVA de una vía (ps < 0.001). En ambas condiciones del grupo experimental se observa disminución del IES respecto al control, aunque el grupo de exfumadores tuvo incremento del IES respecto al de fumadores.

En la gráfica 3 se muestran los valores de las latencias al sueño donde se aprecia que el grupo experimental en su condición basal (16.79 min.) tuvo incremento significativo de la latencia a la fase 1 respecto al control (8.04 min.); estas diferencias no desaparecen después de un mes de abstinencia (15.58 min.): $F(2,69) = 3.713$, $p < 0.05$.

También se apreció que el grupo experimental (26.16 min.) mostró aumento significativo de la latencia a la fase 2 del sueño respecto al grupo control (10.68); además, el grupo de seguimiento (21.7 min.) no evidenció diferencias respecto al grupo experimental en su condición basal: $F(2,51) = 4.462$, $p < 0.05$.

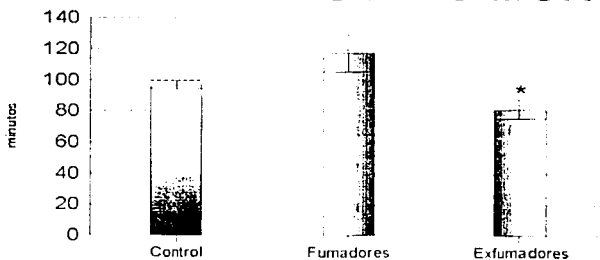
LATENCIAS A LAS FASES 1 Y 2 DEL SUEÑO



Gráfica 3. Latencias a las fases 1 (L. Fase 1) y 2 (L. Fase 2) del sueño en los grupos control, fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en minutos, cada barra representa el promedio \pm error estándar. * Diferencias significativas respecto al grupo control. AM, EVA de una vía ($p < 0.05$). Se observó incremento de las latencias a las fase 1 y 2 de sueño en ambas condiciones del grupo experimental respecto al control.

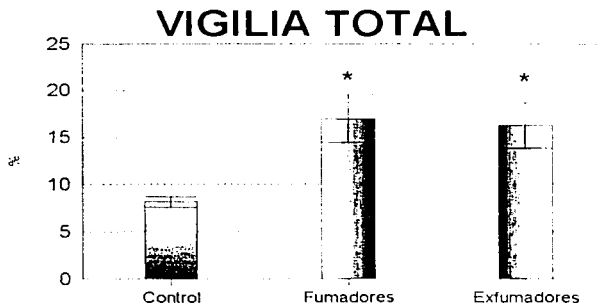
Se identificó que el grupo de seguimiento (81.62 min.) tuvo disminución significativa de la latencia al sueño MOR respecto al valor obtenido por el grupo experimental en su condición basal (117.83 min.): $F(2,69) = 5.243$, $p < 0.001$. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y experimental en su condición basal; ver gráfica 4.

LATENCIA AL SUEÑO MOR



Gráfica 4. Latencia al sueño MOR en los grupos control, fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en minutos y cada barra representa el promedio de los datos obtenidos. * Diferencias significativas respecto al grupo de fumadores. ANOVA de un factor (latencia al sueño MOR) con el factor de la latencia al sueño MOR. Los resultados de la latencia al sueño MOR en los grupos de control y fumadores en su condición basal y en el grupo de fumadores en su condición de seguimiento al fumar y al no fumar.

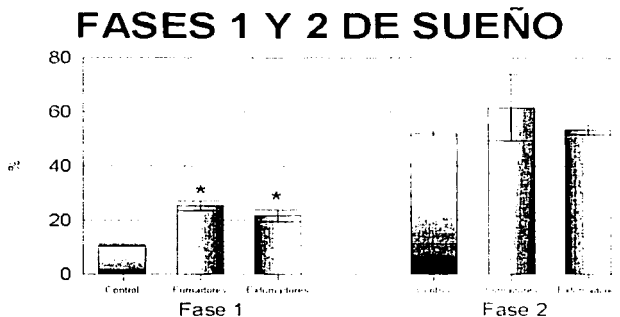
Como puede observarse en la gráfica 5, el grupo experimental en su condición basal (16.96%) y de seguimiento (16.28%) tuvieron incremento en la duración de la vigilia respecto al grupo control (8.16%): $F(2,69) = 5.698, p < 0.001$.



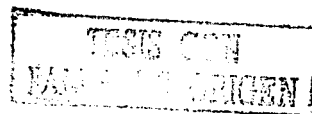
Gráfica 5. Vigilia en sujetos control, fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en porcentaje y cada barra representa el promedio \pm error estándar. * Diferencias significativas respecto al control ANOVA de una vía (p < 0.05). En ambos cuadrantes del grupo experimental se observó un incremento en la totalidad de la vigilia respecto al grupo control.

TESIS NON
 PAGADA DE ORIGEN

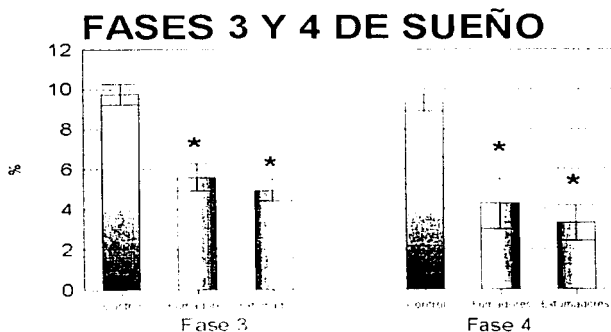
Se identificó que en ambas condiciones del grupo experimental basal (25.48%) y seguimiento (21.83%) tuvieron incremento en el porcentaje de la fase 1 del sueño respecto al grupo control (10.78%): $F(2,69) = 21.025$, $p < 0.001$. En contraste, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de la fase 2 del dormir entre los 3 grupos: $F(2,69) = 0.526$, $p < 0.593$. Ver gráfica 6.



Gráfica 6. Fase 1 y fase 2 de sueño en sujetos control, fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en porcentaje y cada barra representa el promedio de los 3 grupos. * Diferencia significativa respecto al grupo control. ANDEVA de un cola ($p < 0.05$). En el dominio de la fase 1 en ambas condiciones del grupo experimental respecto al control, no se observaron diferencias estadísticas de la fase 2 entre los tres grupos.

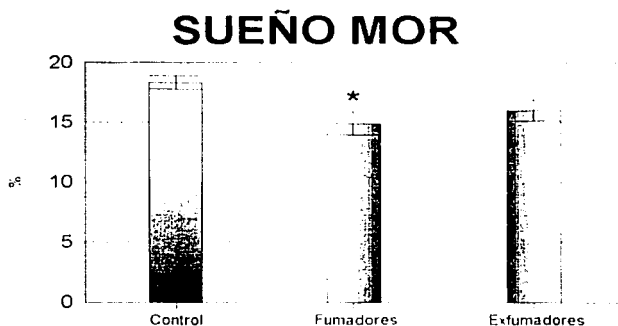


Como se observa en la gráfica 7, se identificó que los grupos basal (5.61%) y de seguimiento (4.95%) tuvieron disminución significativa del porcentaje de la fase 3 respecto al grupo control (9.74%): $F(2,69)= 19.669$, $p < 0.001$. También se observó disminución del porcentaje de la fase 4 del sueño en la condición basal (4.28%) y de seguimiento (3.30%) respecto al grupo control (9.28%): $F(2,69)= 12.171$, $p < 0.001$.



Gráfica 7. Fase 3 y Fase 4 del sueño en los grupos control, basal y de seguimiento. Los resultados están expresados como porcentaje \pm error estándar (n=10 por grupo). *Diferencia significativa respecto al grupo control. ANOVA de un factor (F) indicó una disminución de las fases 3 y 4 en ambos subgrupos del grupo experimental (basal y de seguimiento).

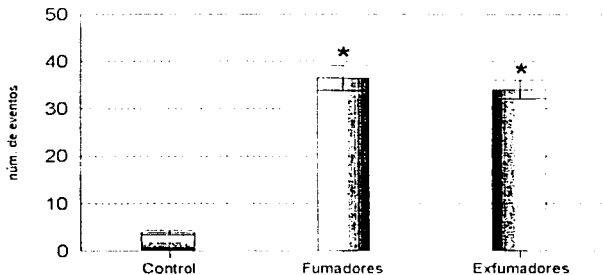
Como se observa en la gráfica 8, en la condición basal (14.93%) hubo disminución del porcentaje del sueño MOR respecto al grupo control (18.33%); no hubo diferencias entre el grupo control y el grupo experimental durante el seguimiento (16.02%): $F(2,69) = 4.514$, $p < 0.001$.



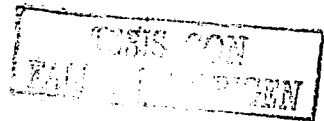
Gráfica 8. Sueño de movimientos oculares rápidos en el grupo control, fumadores y exfumadores. Las barras están expresadas en porcentaje y cada barra representa la desviación estándar. * $F(2,69) = 4.514$, $p < 0.001$ respecto al grupo control. SUEÑO MOR de una noche de estudio en fumadores y exfumadores. Sueño MOR en los grupos de fumadores respecto al control en la condición basal y durante el seguimiento.

Se identificó que el grupo experimental durante la condición basal (36.5 eventos) y de seguimiento (34.08 eventos) tuvieron incremento del número de despertares respecto al grupo control (3.83 eventos): $F(2,69) = 87.831$, $p < 0.001$; ver gráfica 9.

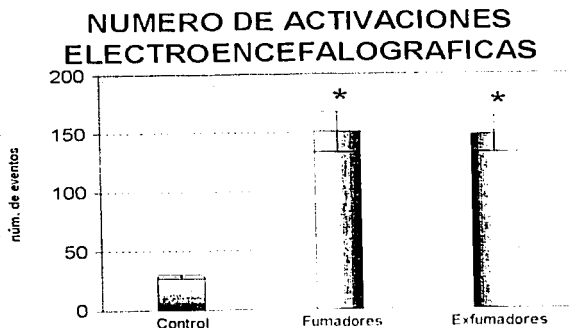
NUMERO DE DESPERTARES



Gráfica 9. Número de despertares en sujetos control, fumadores y exfumadores. Los resultados de estos despertares, el número de eventos, así como el porcentaje de los eventos en los días de estadías significativas respecto al grupo control. $F(2,69) = 87.831$, $p < 0.001$. En ambas condiciones del grupo experimental se observó incremento del número de despertares respecto al control.



También, en la condición basal (150.56 eventos) y de seguimiento (147.95 eventos) el grupo experimental tuvo incremento del número de activaciones electroencefalográficas respecto al grupo control (28.33 eventos): $F(2,68) = 28.442$, $p < 0.001$; ver gráfica 10.



Gráfica 10. Número de activaciones electroencefalográficas en los grupos Control, Fumadores y Exfumadores. Los resultados están expresados por número de eventos \pm error estándar y se representa el promedio \pm error estándar. * Diferencias significativas respecto al grupo control ANOVA de 2 vías ($p < 0.001$). En ambas condiciones del grupo experimental el resultado es un incremento del número de activaciones electroencefalográficas respecto al control.

En la gráfica 11 se observa que en ambas condiciones del grupo experimental se presentó incremento del índice de apnea hipopnea del sueño (basal 10.25 y seguimiento 12.81 apneas por hora de sueño respectivamente) respecto al grupo control (3.05 eventos por hora de sueño): $F(2,68) = 4.289$, $p < 0.01$.

INDICE DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO

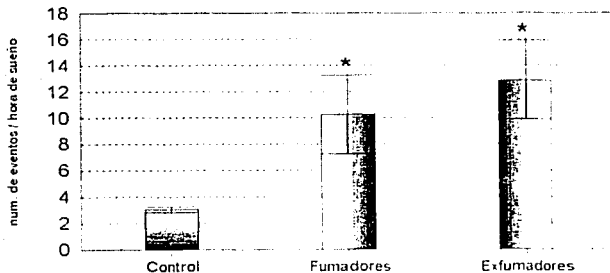


Fig. 11 Índice de apnea hipopnea del sueño en fumadores y exfumadores. Los resultados están expresados en número de eventos por hora de sueño y en sus respectivos errores estándar. * Diferencia significativa respecto al grupo control (MDE = 0.05, $p < 0.05$). En ambas condiciones del grupo experimental se observó un aumento del índice de apnea hipopnea del sueño respecto al control.

VENIR CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

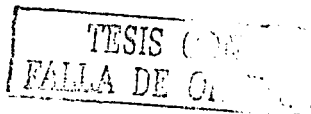
El efecto del tabaquismo sobre la arquitectura del sueño es evidente. El hallazgo principal del presente estudio es que el grupo experimental en sus condiciones como fumadores y exfumadores manifestaron síntomas de trastornos de inicio y continuidad del sueño.

En general se aprecia que el uso crónico de tabaco se asoció con incremento de la vigilia nocturna, del número de despertares y de activaciones EEG, así como el aumento de la latencia a la fase 1 y a la fase 2 del sueño, así como de la fase 1; además, en condiciones basales el grupo experimental presentó disminución del tiempo total de sueño, de la eficiencia del sueño, del sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos respecto al grupo de sujetos sanos.

En la condición de seguimiento se encontró que el grupo experimental presentó una "tendencia a la recuperación" en la duración del tiempo total de sueño, de las latencias a la fase 1 y 2 de sueño y de la duración del sueño de movimientos oculares rápidos y en la eficiencia del sueño.

Sin embargo, aún se encontró incremento de la vigilia, de la fase 1 del sueño ligero y del número de despertares y de activaciones EEG. Es importante mencionar que se identificó disminución de la latencia al sueño MOR durante la abstinencia al tabaco.

Posiblemente un mes de abstinencia no fue tiempo suficiente para apreciar más evidencia de un posible efecto de recuperación en la arquitectura de sueño en el grupo de exfumadores, sin embargo, cabe señalar que actualmente estamos realizando estudios PSG a exfumadores; ahora con el



objetivo de hacer un seguimiento durante un año esperando determinar los posibles cambios que se manifiesten en la arquitectura del sueño.

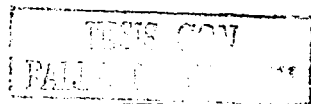
Indudablemente las manifestaciones de insomnio presentes en el grupo de los fumadores son el resultado del efecto estimulante provocado por la nicotina y posiblemente por la presencia de síntomas de abstinencia que se manifiestan durante la noche.

Los estudios en los que se ha descrito que en el SNC la mayoría de los nACHRS tienen función moduladora en la neurotransmisión de GABA, Ach, serotonina, noradrenalina, dopamina y de glutamato son útiles para entender los cambios observados en el presente estudio.

Es conocido el efecto estimulante de la nicotina por medio de la liberación de dopamina (Picciotto, 1996). En el caso de los fumadores crónicos consideramos que la auto-administración de nicotina está provocando estimulación del sistema nervioso central que se manifiesta principalmente como trastornos de inicio del sueño mediante el incremento de la latencia al dormir, del porcentaje del sueño ligero, de la vigilia, número de despertares y de activaciones EEG y disminución del porcentaje del sueño de ondas lentas (principalmente durante la primera mitad de la noche).

Al estudiar el efecto de la transmisión dopaminérgica sobre el sueño Nishino et al (1998) reportan que los inhibidores de la recaptura de dopamina provocan incremento de la vigilia junto con disminución del sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos. Estos datos concuerdan con los obtenidos del grupo de fumadores.

Además, Wisor et al (2001) mencionan que los transportadores de dopamina juegan un papel importante en la regulación del sueño y son necesarios para la acción promotora de la vigilia



causada por las anfetaminas y el modafinil (agentes estimulantes del SNC empleados para el tratamiento de la somnolencia diurna secundaria a narcolepsia).

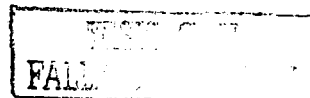
Respecto a las propiedades farmacocinéticas de la nicotina, Parrot (1994, 1996 y 1998) menciona que éste alcaloide tiene vida media de dos horas; cuando disminuye la concentración de nicotina los fumadores crónicos empiezan a experimentar síntomas somáticos y afectivos de abstinencia por lo que tienen necesidad de fumar cada 30 ó 60 minutos, esto mantiene niveles "suficientes" de nicotina en el SNC para evitar los síntomas de la abstinencia de los fumadores.

En el presente estudio podemos observar los efectos directos de la nicotina sobre el sueño. Aunque la vida media de la nicotina es breve, hay que considerar que el criterio de inclusión respecto a un consumo mayor de 10 cigarrillos diarios aseguró que los sujetos del grupo experimental fumaron durante las horas previas al primer estudio PSG.

Además, se considera que la necesidad de fumar inmediatamente después de despertar en la mañana y que de acuerdo a los fumadores el primer cigarro del día se disfruta más que cualquier otro son evidencia de los síntomas de "abstinencia nocturna" (Parrot, 1996; Shiffman et al. 2000).

Es posible que la arquitectura del sueño de los fumadores también sea consecuencia de un proceso de "abstinencia nocturna". Aunque los pacientes fumaron justo antes de acostarse, el efecto de éste último cigarro del día terminó durante el sueño y pudo causar síntomas de abstinencia provocando despertares y aumento en el número de activaciones EEG, principalmente en la segunda parte de la noche.

Con el objetivo de comprobar lo anterior, hemos considerado que sería importante evaluar el efecto de diferentes dosis de nicotina sobre la arquitectura de fumadores crónicos,



específicamente para observar si se presenta algún cambio sobre la distribución de las fases de sueño.

La disminución del sueño de ondas lentas de los fumadores posiblemente se debe al efecto estimulante que se presenta en la primera parte de la noche debido al consumo del último cigarro del día.

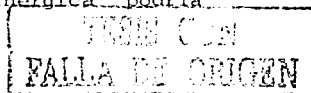
La disminución del porcentaje del sueño MOR (del grupo de fumadores) y de la latencia al sueño MOR (del grupo de exfumadores) puede relacionarse con los cambios provocados por la nicotina sobre la neurotransmisión de los sistemas de 5-HT y Ach (Wonnacott, 1997; Grenhoff y Svensson, 1989).

En algunas regiones cerebrales hay efectos inhibitorios mutuos entre los sistemas serotoninérgicos y colinérgicos y cualquier efecto de la nicotina puede ser el resultado del balance de sus efectos sobre esos dos sistemas (Seth et al; 2002).

Li et al (1998) proponen que las fibras colinérgicas (de las neuronas de los núcleos pedúnculo pontino y laterodorsal) estimulan a los receptores nicotínicos localizados en las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y serotoninérgicas de los núcleos dorsales del rafe (NRD) facilitando la liberación de noradrenalina y serotonina en los NRD.

Respecto al sueño, la nicotina promueve liberación de serotonina incrementando la actividad de los núcleos dorsales del rafe (Guzmán-Marín et al; 2001) provocando un efecto inhibitorio de la actividad colinérgica responsable de las manifestaciones del sueño MOR (Vázquez et al; 1996).

Es posible que la disminución del sueño MOR en el grupo de fumadores sea consecuencia del efecto inhibitorio de la nicotina sobre la actividad colinérgica. Al eliminar este efecto inhibitorio de la actividad colinérgica, podría



explicarse por que la latencia al sueño MOR disminuye e incrementa la duración de esta fase de sueño en el seguimiento del grupo experimental.

Las manifestaciones de insomnio en la arquitectura del sueño del grupo experimental en el segundo estudio de sueño pueden ser consecuencia del síndrome de abstinencia.

El efecto ansiolítico de la nicotina es mediado por incremento en la liberación de 5HT en el NRD (Sprouse y Aghjanian, 1987).

Los aspectos aversivos del síndrome de abstinencia son poderosos factores motivacionales que contribuyen con el mantenimiento del tabaquismo (Breslau y Johnson, 2000).

El tono colinérgico y serotoninérgico endógeno previene la expresión de los signos somáticos y afectivos provocados por la abstinencia a la nicotina y las respuestas de abstinencia se presentan debido a deficiencias colinérgicas y serotoninérgicas (Kenny y Markou; 2001).

También, la abstinencia a la nicotina provoca disminución de la dopamina en el núcleo accumbens e incremento de la influencia inhibitoria del autorreceptor 5HT_{1A} localizado en el NRD, disminuyendo la disponibilidad de serotonina en el tallo cerebral y sitios límbicos (Kenny y Markou; 2001) y de noradrenalina en el *locus coeruleus* (Mitchell, 1993).

Las alteraciones descritas en la neurotransmisión aminérgica como consecuencia de la abstinencia a la nicotina están relacionadas con disminución de la sensación de placer e incremento de la ansiedad (Kenny y Markou; 2001), de la respuesta al estrés (Kent, Mathew y Gorman; 2002) y de síntomas depresivos (Rojttenberg, 2001).

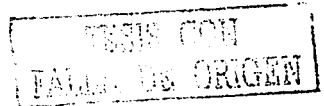
Es factible que la "abstinencia nocturna" al tabaco provoque las alteraciones del dormir que se observaron en el primer estudio de sueño del grupo experimental; sin embargo, el

proceso de abstinencia (durante un mes) puede ser la causa de que en el segundo estudio del grupo experimental aún se observaran manifestaciones de insomnio.

A pesar de que Benowitz (1996) menciona que el pico de los síntomas de la abstinencia al tabaquismo se manifiesta durante las primeras dos semanas de abstinencia; este trabajo aporta evidencia importante en el sentido que la duración de las alteraciones de la arquitectura del sueño provocadas por la abstinencia al tabaco puede tener duración mayor a un mes. Los grupos de fumadores y exfumadores tuvieron índices de apnea-hipopnea del sueño de intensidad leve; este resultado puede explicarse por la inflamación de los tejidos blandos de las vías aéreas superiores provocada por el paso del humo del tabaco. En este caso no se observa mejoría significativa por el abandono del hábito, por lo que los posibles efectos del tabaquismo sobre los trastornos respiratorios inducidos por el sueño al menos se mantienen después de mes después de la abstinencia.

Roehrs y Roth (2001) mencionan que los síntomas de trastornos de sueño causados por el alcoholismo pueden incrementar los malestares de la abstinencia facilitando las recaídas; Breslau y Johnson (2000) mencionan que, de acuerdo al DSMIII-R, el diagnóstico de dependencia a la nicotina está asociado con síntomas de depresión; de acuerdo a lo anterior, resulta importante considerar que la mala calidad de sueño de los fumadores en abstinencia podría incrementar el riesgo de las recaídas.

Si la arquitectura del sueño en ambas mediciones del grupo experimental mostró características compatibles con insomnio, es importante implementar medidas terapéuticas para el control de los trastornos de inicio y continuidad del sueño.

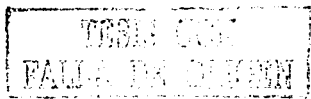


Las medidas de higiene del sueño podrían mejorar la calidad del dormir de los fumadores y principalmente los fumadores en abstinencia. Resulta importante determinar si la aplicación de un programa de higiene de sueño disminuye la deserción en los programas de las clínicas contra el tabaquismo.

Sobre todo se esperaría que la higiene del sueño y las técnicas de relajación puedan ser de mayor beneficio para los fumadores en abstinencia ya que mejoran la satisfacción subjetiva del sueño y disminuyen la ansiedad respectivamente. Es importante mencionar que el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales incluye el apartado de "trastorno de sueño inducido por sustancias"; sin embargo no incluye una categoría diagnóstica para las alteraciones del dormir provocadas por el tabaquismo. En la misma fuente se describe que el uso de anfetaminas y estimulantes afines reduce la duración del sueño, acentúa las alteraciones en la latencia y continuidad del sueño, aumenta los movimientos corporales y disminuye el sueño MOR; además de que el sueño de ondas lentas muestra tendencia a la reducción. En la sección diagnóstica "trastorno de sueño por sustancias" únicamente se describe que la abstinencia a la nicotina se asocia con insomnio; pero aún no se describen los trastornos del sueño asociados específicamente al uso del tabaco. Por lo anterior, los resultados del presente estudio aportan información relevante al respecto.

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales hace la recomendación de diferenciar el diagnóstico del trastorno de sueño inducido por sustancias en función del periodo en el que manifiesta (durante la intoxicación o la abstinencia).

De acuerdo a lo anterior, en el caso específico del tabaquismo crónico surge la necesidad de incluir las



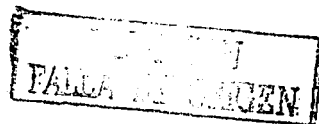
categorías diagnósticas de "trastorno de sueño inducido por nicotina, tipo insomnio, de inicio durante la intoxicación" y el "trastorno de sueño inducido por nicotina, tipo insomnio, de inicio durante la abstinencia".

Respecto a las publicaciones relacionadas específicamente con la medicina del sueño hay que mencionar a la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ASDA, 1990) y el manual de trastornos de sueño (Thorpy, 1990).

En el primer caso, dentro de los trastornos de sueño extrínsecos, se incluye el trastorno de sueño por uso de sustancias estimulantes, ya sea por tratamientos farmacológicos o por el consumo de cocaína o anfetaminas; sin embargo, no existe una descripción sobre las alteraciones del sueño asociadas con el tabaquismo ni con su abstinencia.

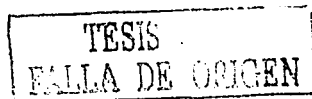
En el segundo caso, se describen los efectos conductuales, motores, afectivos, del sueño y del apetito; además de los efectos secundarios por el uso de sustancias estimulantes del SNC como el catinone, 2,5-Dimethioxianfetamina, metilfenidato, fencamfamina, fenmetrazina, l-Anfetamina, pemolina, parametoxianfetamina, dietilpropion, fentermina, mazindol, cafeína, efedrina, modafinil y selegilina; sin embargo, tampoco se hace mención de los efectos del tabaquismo sobre el dormir.

Los resultados del presente estudio resaltan la necesidad de incluir específicamente el "insomnio secundario al tabaquismo" en los manuales de diagnóstico de alteraciones del dormir.



CONCLUSIONES

1. El tabaquismo crónico y la abstinencia al tabaco producen manifestaciones polisomnográficas de trastornos de inicio y continuidad del sueño.
2. El tabaquismo crónico provoca un incremento de la vigilia, del número de despertares y de activaciones electroencefalográficas, de las latencias a las fases 1 y 2 de sueño y de la duración de la fase 1 de sueño.
3. También el tabaquismo disminuye el tiempo total de sueño, el índice de eficiencia del sueño, el sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos.
4. La abstinencia al tabaco, durante un mes, produce un efecto de recuperación expresado en función de un incremento del tiempo total de sueño, del sueño de movimientos oculares rápidos y del índice de eficiencia del sueño.
5. La abstinencia al tabaco, durante un mes, no disminuye la duración de la vigilia, de la fase 1 de sueño, del número de despertares, de activaciones electroencefalográficas y las latencias a las fases 1 y 2 del sueño.
6. Posiblemente un mes de abstinencia es un periodo de tiempo suficiente para observar más efectos de recuperación en otras variables.
7. La abstinencia al tabaco, durante un mes, disminuyó la latencia al sueño MOR, este fenómeno puede estar relacionado con síntomas de depresión característicos de la abstinencia.
8. En ambas condiciones del grupo experimental se identifica el síndrome de apnea-hipopnea del sueño de intensidad leve.



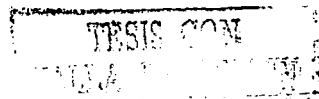
SUGERENCIAS

Se mencionó anteriormente que las manifestaciones de insomnio de los fumadores podrían ser consecuencia de un proceso de abstinencia nocturna; con el objetivo de comprobar lo anterior, resulta importante determinar los efectos de diferentes dosis de nicotina usando terapia de reemplazo (goma de mascar o parches con nicotina) sobre la arquitectura del sueño y la somnolencia diurna.

Los síntomas de abstinencia al tabaquismo son la principal causa del bajo porcentaje de éxito de los programas para control de consumo de tabaco. Los síntomas de somnolencia diurna, ansiedad, irritabilidad e inquietud propios de la abstinencia pueden estar exacerbados debido a la mala calidad del sueño del fumador o exfumador. Una opción terapéutica para mejorar la calidad del dormir es la higiene del sueño; este concepto se refiere a una serie de medidas conductuales que tienen como objetivo incrementar la necesidad de dormir. Los hábitos de sueño recomendados de manera más frecuente consisten en mantener un horario de sueño estable, realizar ejercicio todas las mañanas, evitar la siesta, no consumir alimentos o bebidas con sustancias estimulantes del sistema nervioso central después de la comida.

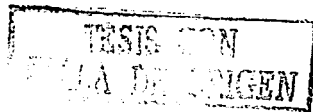
Sería importante evaluar el impacto de la higiene de sueño sobre las manifestaciones de insomnio y de somnolencia en el fumador y en el exfumador. También resulta importante determinar si la higiene de sueño incrementa el porcentaje de éxito de los programas para dejar de fumar.

El principal síntoma del síndrome de apnea-hipopnea del sueño es la somnolencia diurna; también, la somnolencia es un síntoma de la abstinencia al tabaco; por lo anterior, resulta



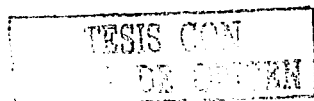
esencial determinar el impacto de las alteraciones respiratorias inducidas por el sueño sobre la severidad de los síntomas del síndrome de abstinencia al tabaquismo que experimentan los fumadores crónicos.

Cabe señalar que existe una relación importante entre la depresión y el tabaquismo. A nivel de neurotransmisión se han encontrado coincidencias respecto a las deficiencias de serotonina durante la depresión y, principalmente durante la abstinencia al tabaquismo. Además, el tabaquismo y la depresión comparten síntomas como irritabilidad y ansiedad. Considerando lo anterior, es de importancia desarrollar una línea de investigación en la que, usando el sueño como un indicador funcional del SNC, se obtengan conocimientos que permitan comprender mejor la relación entre el tabaquismo y la depresión.

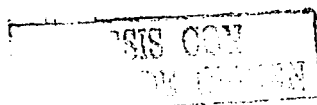


REFERENCIAS

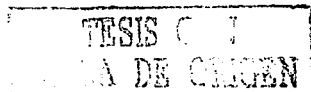
1. Adair, R. y Bauchner, H. (1993). Sleep problems in childhood. Currents Problems in Pediatrics, 85: 147-170.
2. Akil, H., Meng, F., Devine, D. P. y Watson, S.J. (1997). Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: Implications for treatment of opiate addiction. Seminars in Neuroscience, 9: 70-83.
3. American Psychiatric Association. (1995). DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (254-259). Barcelona: Masson.
4. American Sleep disorders association. (1990). The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press Inc.
5. Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science, 118: 273-274.
6. Ashley, W.H. y Craig, A.Ch. (2001). Acute effect of nicotine on non-smokers: III. LFRs and EEGs. Hearing Research 160: 99-110.
7. Benca, R.M. (1994). The affective disorders. En: R. Cooper. Sleep (525-556). London: Chapman and Hall Medical.
8. Benowitz, N.L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 36: 597-613.



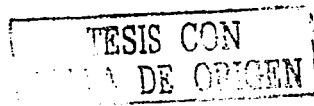
9. Blanco-Centurion, C.A. y Salin-Pascual, R.J. (2001). Extracellular serotonin levels in the medullary reticular formation during normal sleep and after REM sleep deprivation. Brain Research, 923: 128-136.
10. Bonnet, M. H. (2000). Sleep deprivation. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2ª Ed) Principles and practice of sleep medicine (pp. 53-71). Philadelphia: Saunders.
11. Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L. y Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. Biological Psychiatry, 39: 411-418.
12. Breslau, N. y Johnson, E.O. (2000). Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. American Journal of Public Health, 90: 1122-1127.
13. Brower K.J. (2001). Alcohol's effects on sleep in alcoholics. Alcohol Research & Health, 25: 110-25.
14. Buysse, D. J. y Reynolds, C. F. (1990). Insomnia. En: Thorpy, M.J. (Ed.) Handbook of sleep disorders (pp. 373-434), New York: Marcel Dekker Inc.
15. Carskadon, M.A. y Dement, W.C. (2000). Normal Human Sleep: an overview. En: Kryger, M.H., Roth, T. y Dement, W.C. Principles and practice of sleep medicine (pp. 15-25). Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.



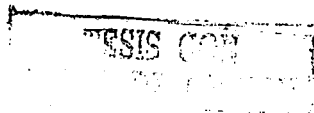
16. Chase, M. H. y Morales, F. R. (2000). Control of motoneurons during sleep. En: Kryger, M.H., Roth, T. y Dement, W.C. Principles and practice of sleep medicine (155-168). Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
17. Cooper, R. (1994). Sleep (3-46). London: Chapman and Hall Medical.
18. Datta, S. y Siwek D. (1997). Excitation of the brainstem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. Journal of Neurophysiology, 77: 2975-2988.
19. Davila, D.G., Hurt, R.D., Offord, K.P., Harris, C.D. y Shepard, J.W. (1994). Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 150: 469-74.
20. Domino, E.F., Minoshima, S., Guthrie, S.K., Ohl, L., Ni, R.A. Koeppel, Cross, D.J. y Zubieta, J.K. (2000). Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. Neuroscience, 101: 277-282.
21. Drucker-Colin, R. y Mihailescu S. (2000). Nicotine, brain nicotinic receptors and neuropsychiatric disorders. Archives of Medical Research, 31: 131-144.



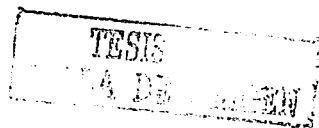
22. Earnest, D.J., Chen, W.J. y West, J.R. (2001). Developmental alcohol and circadian clock function. Alcohol Research & Health 25: 136-40.
23. Eles, C., Somes, C., Thomas, J. y Riley, E. (1997). Effects of neonatal exposure to nicotine on electrophysiological parameters in adult rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior 58: 713-720.
24. Encuesta Nacional de Adicciones. (1998). Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Psiquiatría, Consejo Nacional contra las Adicciones. Distrito Federal: SSA. (7-57).
25. Espinar-Sierra, J. (1998). El síndrome de la narcolepsia cataplejia hoy. Vigilia-Sueño, (suplemento 1): 1-3.
26. Fargerström, K. O. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. Addictive Behaviors, 3: 235-241.
27. Ferger, B. y Kuschinsky, K. (1994). Activation of dopamine D1 receptors or alpha 1 adrenoceptors is not involved in the EEG effect of nicotine in rats. Archives of Pharmacology, 350: 346-51.
28. Finelli, L.A., Borbély, A.A. y Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. European Journal of Neuroscience, 13: 2282-2290.



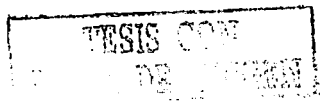
29. Gann, H., Faulmann, A., Kiemen, A., Klein, T., Ebert, D., Backhaus, J., Hornyak, M., Voderholzer, F., Berger, M. y Riemann, D. (1998). Sleep and the cholinergic REM sleep induction test in patients with primary alcoholism. Sleep Research on Line 1: 92-95.
30. García-García, F. y Drucker-Colín, R. (1999). Endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation. Progress in Neurobiology, 58: 297-314.
31. Genova, L., Berke, J. e Hyman, S.E. (1997). Molecular adaptations to psychostimulants in striatal neurons: Toward a pathophysiology of addiction. Neurobiology of disease, 4: 239-246.
32. Gillin, J.C., Lardon, M., Ruiz, C., Golshan, S. y Salin-Pascual, R. (1994). Dose-dependent effects of transdermal nicotine on early morning awakening and rapid eye movement sleep time in nonsmoking normal volunteers. Journal of Clinical Psychopharmacology, 14: 264-267.
33. Grenhoff, J. y Svensson, T.H. (1989). Pharmacology of nicotine. British Journal of addiction, 84: 477-492.
34. Gross, J. y Stitzer, M. (1989). Nicotine replacement: ten week effects on tobacco withdrawal symptoms. Psychopharmacology, 98: 334-341.
35. Guzmán-Marín, R., Alam, N., Mihailescu, S., Szymusiak, R., McGinty, D. y Drucker-Colín, R. (2001).



- Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. Brain Research, 888: 321-325.
36. Hatsukami, D.K., Dahlgren, L., Zimmerman, R. y Hughes, J.R. (1988). Symptoms of tobacco withdrawal from total cessation versus partial cigarette reduction. Psychopharmacology, 94: 242-247.
37. Hauri, P. y Fisher, J. (1986). Persistent psychophysiological (learned) insomnia. Sleep, 9: 38-53.
38. Holbrook, A.M., Crowter, R., Lotter, A., Cheng, C. y King, D. (2000). The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. CMAJ, 162: 216-221.
39. Horne, J. A. (2000). REM sleep by default?. Neuroscience and biobehavioral reviews, 24: 777-797.
40. Hughes, J. R. (1992). Tobacco withdrawal in self quitters. Journal of consulting and clinical psychology, 60: 689-697.
41. Hughes, J.R., Higgins, S.T., y Bickel, W.K. (1994). Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. Addiction, 89: 1461-1470.
42. Idzikowsky, C. (1994). Insomnia and depression - Sleep EEG changes. Journal of Psychosomatic Research, 38: 27-40.



43. Jackson, W.J., Jonnala, R.R. y Terry, A.V. (1999). Differential improvement in memory-related task performance with nicotine by aged male and female rhesus monkeys. Behavior and Pharmacology, 10: 681-90.
44. Jarvik, M. E. (1991). Beneficial effects of nicotine. British Journal of Addiction, 86: 571-575.
45. Jasper H.H. (1958). The ten twenty electrode system of the international federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10: 371-375.
46. Jhonson, E. y Breslau, N. (2001). Sleep problems and substance use in adolescents. Drug and alcohol dependence, 64: 1-7.
47. Johanson, C.E., Roehrs, T., Schuh, K. y Warbasse, L. (1999). The effects of cocaine on mood and sleep in cocaine-dependent males. Experimental & Clinical Psychopharmacology, 7: 338-46.
48. Jones B. E. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake srates. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2ª Ed) Principles and practice of sleep medicine (pp. 134-154). Philadelphia: Saunders.
49. Keenan, S., Castaño, V.A., Reséndiz, M, Campos, R.M., Santiago, V. y Rosales, M. (2000). Técnicas de diagnóstico: polisomnografía, prueba de latencias múltiples de sueño, actigrafía e instrumentos de informe subjetivo. En: Valencia, M., Salín, R. y Pérez R.

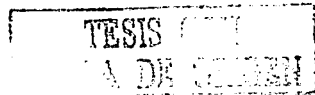


Trastornos del dormir (pp. 78-92). Distrito Federal:
McGraw-Hill Interamericana.

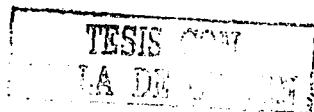
50. Kenny, P.J., File, S. E. y Rattray, M. (2001). Nicotine regulates 5-HT1A receptor gene expression in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. European Journal of Neuroscience, 13: 1267-1271.
51. Kent, J. M., Mathew, S. J. y Gorman, J. M. (2002). Molecular targets in the treatment of anxiety. Biological Psychiatry, 52: 1008-1030.
52. Knott, V. J. (1989) Effects of low-yield cigarettes on electroencephalographic dynamics. Neuropsychobiology 21: 216-222.
53. Knott, V. J., Bosman, M., Mahoney, C., Ilivitsky, V. y Quirt, K. (1999). Transdermal nicotine: single dose effects on mood, EEG, performance and event-related potentials. Pharmacology Biochemical and Behavior, 63: 253-261.
54. Knott, V.J. y Venables, P.H. (1977). EEG alpha correlates of non-smokers, smokers, smoking and smoking deprivation. Psychophysiology, 14: 150-156.
55. Kupfer, D. J. y Reynolds, C. F. III (1997). Management of insomnia. New England Journal of Medicine, 336: 341-346.



56. Lai, Y.Y. y Siegel, J. (1988). Medullary regions mediating atonia. The Journal of Neuroscience, 8: 4790-4796.
57. Landolt, H.P. y Gillin, J.C. (2001). Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients. Aetiology and management. CNS Drugs, 15: 413-25.
58. Lavie, P. (2001). Sleep-Wake as a biological rhythm. Annual Review of Psychology, 52: 277-303.
59. Lesch, D. y Spire P. (1990). Clinical Electroencephalography. En: Thorpy, M.J. (Ed.) Handbook of sleep disorders (pp. 13-32), New York: Marcel Dekker Inc.
60. Li, X., Rainnie, D. G., McCarley, R. W., Greene, R. W. (1998). Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. Journal of Neuroscience, 18: 1904-1912.
61. Lippmann, S., Mazour, L. y Hasan, S. (2001). Insomnia: Therapeutic approach. Southern Medical Journal, 94: 886-894.
62. Loomis, A.L., Harvey, E.N. y Hobart, G.A. (1936). Electrical potentials of the human brain. Journal of Experimental Psychology, 19: 249-279.
63. Mahowald M. W. y Schenk C. H. (2000). REM sleep parasomnias. En: M.S. Kryger, T. Roth y W.C. Dement



- (Eds) Principles and practice of sleep medicine (pp. 724-743). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
64. Margain, M., Castro, M.E. y Llanes, J. (2002). Aprendiendo a pasarla bien (79-80). Distrito Federal: Pax - México.
65. McCann, U.D., Eligulashvili, V. y Ricaurte, G.A. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. Neuropsychobiology, 42: 11-6.
66. McCormick, D.A. y Bal, T. (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. Annual Review of Neuroscience, 20: 185-215.
67. Mihailescu, S., Guzmán-Marín, R. y Drucker-Colín, R. (2001). Nicotine stimulation of dorsal raphe neurons: effects on laterodorsal and pedunculopontine neurons. European Neuropsychopharmacology, 11: 359-366.
68. Mitchell, S. N. (1993). Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. Neuropharmacology, 32: 937-949.
69. Morin, Ch. (1993). Insomnia (31-45). New York: Guilford Press.
70. Munafó, M., Johnstone, E., Murphy, M. y Walton, R. (2001). New Directions in the genetic mechanism

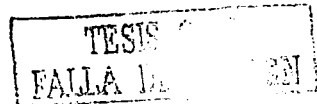


- underlying nicotine addiction. Addiction Biology, 6: 109-117.
71. Murray, J.B. (1990). Nicotine as a psychoactive drug. The journal of psychology, 125: 5-25.
72. Nehlig, A., Daval, J. y Debray, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: mechanism of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. Brain Research Reviews, 17: 139-170.
73. Nestler, E. J. (1997). Molecular mechanisms underlying opiate addiction: Implications for the medication development. Seminars in Neuroscience; 9: 84-93.
74. Nestler, E. J. (1997 b). Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Current opinion in neurobiology, 7: 713-719.
75. Nestler, E.J. (2002). Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. Neurobiology of learning and memory; 78: 637-647.
76. Nishino, S., Mao, J., Sampathkumaran, R., Shelton, J. y Mignot, E. (1998). Increased dopaminergic transmission mediates the wake - promoting effects of CNS stimulants. Sleep Research on Line 1: 49-61.
77. Nordberg, A. (2001). Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: Therapeutic implications. Biological Psychiatry, 49: 200-210.

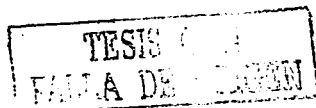
78. Pagel, J. (2000). Nightmares and disorders of dreaming. American Family physician, 61: 2037-2038.
79. Parrot, A.C. (1994). Individual differences in stress and arousal during cigarette smoking. Psychopharmacology, 115: 389-396.
80. Parrot, A. C. (1996). Cigarette smoking and mood: The psychological processes which underlie nicotine addiction. European Neuropsychopharmacology, 6: 2-3.
81. Parrot, A.C. (1998). Nesbitt's paradox resolved? Stress and arousal modulation during cigarette smoking. Addiction, 93: 27-39.
82. Parrot, A.C. (2002). Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 71: 837-844.
83. Phillips, B.A. y Danner, F.J. (1995). Cigarette smoking and sleep disturbance. Archives of internal Medicine, 155: 734-737.
84. Picciotto, M. R. (1998). Common aspects of action of nicotine and other drugs of abuse. Drug and alcohol dependence, 51: 165-172.
85. Picciotto, M., Caldarone, B., King, S. y Zachariou, V. (2000). Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. Neuropsychopharmacology, 22: 451-465.



86. Portas, C., Bjorvatn, B. y Ursin, R. (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. Progress in Neurobiology, 60: 13-35.
87. Prosise, G., Bonnet, M., Berry R. y Dickel, M. (1994). Effects of abstinence from smoking on sleep and daytime sleepiness. Chest, 105: 1136-1141.
88. Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology: techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Los Angeles, calif: UCLA brain information service/brain research institute.
89. Regalado, M.G., Schechtman, V.L., Del Angel, A. P. y Bean, X.D. (1995). Sleep disorganization in cocaine exposed neonates. Infant behavior and development 18: 319-327.
90. Rennard, S. y Daughton, D. (2000). Smoking cessation. Chest, 117: 360-364.
91. Roehrs, T. y Roth, T. (2001). Sleep, sleepiness, and alcohol use. Alcohol Research & Health, 25: 101-9.
92. Rojtenberg, S. L. (2001). Antidepresivos. En: S.L. Rojtenberg (Ed.). Depresiones y antidepresivos (pp. 73-96). Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
93. Roth, T. (1996). Social and economic consequences of sleep disorders. Sleep, 19: 46 - 47.



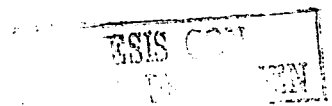
94. Salin-Pascual, R. (1997). Alteraciones de sueño debido a problemas psiquiátricos. En: Velázquez-Moctezuma J. (Ed.) Medicina del sueño: Aspectos básicos y clínicos (415-425). Distrito Federal, Sociedad Mexicana de sueño- Universidad Autónoma Metropolitana.
95. Salin-Pascual, R., De La Fuente, J.E., Galicia-Polo, L. y Drucker-Colin, R. (1995). Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. Psychopharmacology, 121: 476-479.
96. Salin-Pascual, R. y Drucker-Colin, R. (1998). A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. Neuroreport, 9: 57-60.
97. Sandor, P. y Shapiro, C. (1994). Sleep patterns in depression and anxiety: Theory and pharmacological effects. Journal of Psychosomatic Research, 38: 125-139.
98. Sansores, R., Ramírez, A. y Espinosa, M. (2000). Curso abierto y a distancia sobre tabaquismo (pp. 10-23) Distrito Federal: Monotza comunicación.
99. Sargent, P.B. (1993). The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Annual Review of Neuroscience, 16: 403-43.
100. Seth, P., Cheeta, S., Tucci, S. y File, S. (2002). Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behavior. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 71: 795-805.



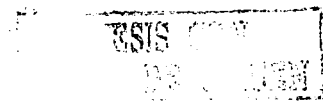
101. Shiffman, S., Elash, C. A., Paton, S. M., Gwaltney, C. J., Paty, J. A., Clark, D. B., Liu, K. S. y Di Marino, M. E. (2000). Comparative efficacy of 24-hour and 16-hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. Addiction, 95: 1185-1195.
102. Shiffman, S., Paty, J.A., Kassel, J., Gyns, M. y Zettler-Segal, M. (1994). Smoking behavior and smoking history in tobacco chippers. Experimental and clinical psychopharmacology, 2: 126-142.
103. Singewald, N. y Philippu, A. (1998). Release of neurotransmitters in the *locus coeruleus*. Progress in Neurobiology, 56: 237-67.
104. Skaer, T., Robinson, L., Sclar, D. y Galin, R. (1999). Psychiatric comorbidity and pharmacological treatment patterns among patients presenting with insomnia. Clinical drug investigation, 18: 161-167.
105. Slawecki, C., Thomas, D., Riley, E. y Eles, C. (2000). Neonatal nicotine exposure alters hippocampal EEG and event related potentials (ERPs) in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior 65: 711-718.
106. Soldatos, C., Kales, J., Scharf, M., Bixler E. y Kales, A. (1980). Cigarette smoking associated with sleep difficulty. Science, 207: 551-552.
107. Sprouse, J. S. y Aghjanian, G. K. (1987). Electrophysiological responses of serotonergic dorsal



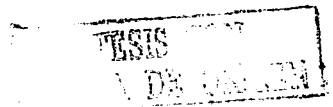
- raphé neurons to 5HT1A and 5HT1B agonists. Synapse, 1: 3-9.
108. Steriade M. (2000). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2ª Ed) Principles and practice of sleep medicine (pp. 324-331). Philadelphia: Saunders.
109. Steriade, M., McCormick, T y Sejnowski, J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science, 262: 679-685.
110. Steriade, M., Timofeev, I. y Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: A view from inside neocortical neurons. Journal of Neurophysiology, 85: 1969-1985.
111. Thorpy, M. J. (1990). Handbook of sleep disorders (155-178). New York: Marcel Dekker.
112. Thorpy, M.J. (2000). Classification of sleep disorders. En: M.S. Kryger, T. Roth y W.C. Dement (Eds) Principles and practice of sleep disorders (pp.724-743). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
113. Thorpy, M.J. y Yager, J. (1991). The encyclopedia of sleep and sleep disorders (225-227). New York: Facts on File Inc.
114. Tobler, I. (2000). Phylogeny of sleep regulation. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2ª Ed) Principles and



- practice of sleep medicine (pp. 72- 81). Philadelphia: Saunders.
115. Tomkins, D.M. y Sellers, E.M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. CMAJ 164: 817-21.
116. Vázquez, J., Guzmán-Marín, R., Salín-Pascual, R.J. y Drucker-Colín, R. (1996). Transdermal nicotine on sleep and PGO spikes. Brain Research, 737: 317-320.
117. Velázquez-Moctezuma, J., Shalauta, M.D., Gillin, J.C. y Shiromani P.J. (1990). Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. Neuroscience Letters, 115: 265-8.
118. Villalba, J., Espinosa, M. y Sansores R. (1999). Clínicas de tabaquismo. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México, 12: 83-86.
119. Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K. y Hennessey A. (1990). Drug effects on REM sleep and endogenous depression. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 1990, 14: 49-63.
120. Watkins, S.S., Koob, G.F. y Markou, A. (2000). Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine and Tobacco Research, 2: 19-37.
121. Wetter, D.W., Fiore, M.C., Baker, T.B. y Young, T.B. (1995). Tobacco withdrawal and nicotine replacement



- influence objective measures of sleep. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 63: 658-67.
122. Williams, J.A., Comisarow, J., Day, J., Fibiger, H.C., y Reiner, P.B. (1994). State dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. The Journal of Neuroscience, 14: 5236-5242.
123. Wilson, A.L., Langley, L.K., Monley, J., Bauer, T., Rottunda, S., McFalls, E., Kovera, C. y McCarten, J.R. (1995). Nicotine patches in Alzheimer's disease: pilot study on learning, memory, and safety. Pharmacology and Biochemical Behavior, 51: 509-14.
124. Wisor, J. P., Nishino, S., Sora, I., Uhl, G. H., Mignot, E. y Dale, E. (2001). Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. The Journal of Neuroscience, 21: 1787-1794.
125. Wolter, T.D., Hauri, P.J., Schroeder, D.R., Wisbey, J.A., Croghan, I.T., Offord, K.P., Dale, L.C. y Hurt, R.D. (1996). Effects of 24-hr nicotine replacement on sleep and daytime activity during smoking cessation. Preventive Medicine, 25: 601-610.
126. Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic ACh receptors. Trends in Neuroscience 20: 92-98.
127. Xu, X. y Domino, E.F. (2000). Effects of tobacco smoking on topographic eeg and stroop test in smoking



deprived smokers. Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry, 24: 535-546.

128. Zepellin, H. (2000). Mammalian sleep. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2ª Ed) Principles and practice of sleep medicine (pp. 82-92). Philadelphia: Saunders.
129. Zevin, S., Jacob III, P., Geppetti, P. y Benowitz, N. (2000). Clinical pharmacology of oral cotinine. Drug and Alcohol Dependence, 60: 13-18.
130. Zubieta, J., Lombardi, U., Minoshima, S., Guthrie, S., Ni, L., Ohl, L.E., Koeppe R.A. y Domino, E. F. (2001). Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. Biological Psychiatry 49: 906-913.

