

Cronobiología del sueño y su influencia en la función cerebral

Chronobiology of sleep and its influence on brain function

Cronobiologia do sono e sua influência na função cerebral

Jorge Alexander Ríos-Flórez¹ Claudia Rocío López-Gutiérrez² Carolina Escudero-Corrales³

1. Director del Grupo de investigación en Neurociencias Hippocampus. Laboratorio de Neuroanatomía. Universidad Federal de Río Grande del Norte, Natal, Brasil. Orcid: 0000-0002-8367-8225.

2. Coordinación de investigación en "Síndromes Neurológicas en la infancia" y "Neurociencia afectiva y emocional". Grupo de investigación en Neurociencias Hippocampus, Colombia. Orcid: 0000-0002-0338-9790.

3. Coordinación de investigación en "Trastornos Neurológicos en la adultez" y "Neurociencia computacional". Grupo de investigación en Neurociencias Hippocampus. Colombia. Orcid: 0000-0003-2448-2983.

Recibido 19 de febrero / Aceptado 12 Abril 2019

Resumen: Las investigaciones sobre el proceso del sueño han considerado el estudio de diversos factores y variables, tanto ambientales como biológicas, que influyen en el desarrollo y curso de la cronobiología del sueño, entre éstas, se ha destacado la relevancia funcional del hipotálamo sobre la actividad del ciclo sueño/vigilia y particularmente del núcleo supraquiasmático como regulador de esta actividad. Además, se ha reconocido la importancia de neurotransmisores como la serotonina en la inducción del sueño a partir de la síntesis de melatonina, y de la acetilcolina y el GABA sobre la consolidación de la actividad cognitiva que tiene lugar durante este periodo. Así, investigaciones recientes han demostrado la relevancia del sueño sobre la función cerebral y han llegado a establecer correlaciones de las alteraciones del sueño con la clínica neuropsiquiátrica y neuropsicológica, donde trastornos como el TAB, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno afectivo estacional y alteraciones en aprendizaje, memoria y toma de decisiones, entre otros, presentan influencia del sueño sobre sus síntomas y disfunciones.

Palabras Clave: Ciclo circadiano; Comportamiento; Emociones; Hipotálamo; Luz/oscuridad; Melatonina; Neuropsicología; Trastornos mentales.

Abstract: The research about sleep process took into consideration diverse studies factors and variables, both environmental and biological, those that influence development and course of sleep chronobiology, among these are the functional relevance of the hypothalamus on the activity of the sleep/wake cycle and particularly the suprachiasmatic nucleus as regulator of this activity that has been highlighted. The importance of neurotransmitters such as serotonin in the induction of sleep from the synthesis of melatonin, and acetylcholine and GABA on the consolidation of cognitive activity that takes place during this period has been recognized. Thus, recent research has shown the relevance of sleep on brain function and have come to establish correlations of sleep disturbances between neuropsychiatric and neuropsychological symptoms, where disorders such as BAD, schizophrenia, depression, seasonal affective disorders and alterations in learning, memories and decision making, among others, present sleep influence on their symptoms and dysfunctions.

Keywords: Behavior; Emotions; Hypothalamus; Light/darkness; Melatonin; Neuropsychology; Biological rhythms; Mental disorders.

Resumo: As pesquisas sobre o sono têm sido em consideração ao estudo de vários fatores e variáveis, quanto ambientais como biológicas, que influenciam o desenvolvimento e percurso da cronobiologia do sono, entre essas, tem-se destacado a relevância funcional do hipotálamo sobre a atividade do ciclo sono/vigília e especificamente do núcleo supraquiasmático como o regulador desta atividade. Tem sido reconhecida a importância de neurotransmissores como a serotonina na consolidação da atividade cognitiva que acontece durante este período. Assim, as pesquisas recentes têm demonstrado a relevância do sono sobre a função cerebral y têm conseguido estabelecer correlaciones das alterações do sono com os perfis neuropsiquiátricos e neuropsicológicos, onde transtornos como o TAB, a esquizofrenia, a depressão, o transtorno afetivo estacional e as alterações em aprendizado, memória e tomada de decisões, entre outros, apresentam influência do sono sobre seus sintomas e disfunções.

Palavras-Chave: Ciclo circadiano; Comportamento; Emoções; Hipotálamo; Luz/obscuridade; Melatonina; Neuropsicologia; Transtornos mentais.

1. Introducción.

A lo largo de los años, el proceso del sueño ha adquirido diversidad de connotaciones e interpretaciones enmarcadas en un halo de misterio y fascinación, y fundamentadas en creencias epistemológicas y sucesos socio-culturales propios de un momento histórico determinado, por lo que es común observar constantes referencias del sueño en apartados filosóficos, literarios o científicos. No obstante, en la actualidad se han logrado avances científicos que han permitido comprender objetivamente esta resultante de la actividad cerebral y desvendar los mecanismos neuroanatómicos y fisiológicos subyacentes a este complejo proceso, resaltando, como lo plantea Siegel (2008) y Vales et al. (2018), la importancia del sueño en la salud integral de los seres vivos, haciendo especial énfasis en el ser humano.

Actualmente, el sueño se constituye como un proceso reversible y una necesidad

biológica y fisiológica básica que representa un cambio en los estados de conciencia y alerta. A su vez, el sueño se entiende como un fenómeno regular que hace parte del ciclo sueño/vigilia, adaptable a cambios en los ritmos biológicos y relacionado con otros ciclos circadianos, por lo que genera modificaciones importantes en diversos procesos fisiológicos del organismo; algunas de éstas pueden conllevar a la manifestación de trastornos o alteraciones fisiológicas, cognitivas, conductuales y/o emocionales (Bauzano-Poley, 2003; Carrillo-Mora, Ramírez-Peris & Magaña-Vázquez, 2013; Saavedra, Zúñiga, Navia & Vásquez, 2013). Así, se destaca el equilibrio neuroquímico que tiene lugar durante los ritmos biológicos del sueño, regulando los procesos cognitivos, actuando fundamentalmente sobre el aprendizaje y las memorias, por lo que, a su vez, se ha demostrado que alteraciones en los ciclos del sueño afectan significativamente los estados de atención y alerta, la toma de decisiones y la resolución de problemas, destacándose un compromiso relevante en la función de los lóbulos frontales. Pese a lo anterior, autores como Cirelli y Tononi (2008), consideran difícil definir la noción de sueño debido a las marcadas diferencias en términos de duración y funciones asociadas a este proceso e influenciadas por factores como la especie y la edad cronológica.

En este sentido, existen diferentes planteamientos que dan apertura a ulteriores estudios y a resaltar la necesidad de ahondar a profundidad en aras de comprender la neurobiología del sueño y su influencia en procesos fisiológicos, cognitivos y conductuales tales como el sustrato neuroanatómico y químico implicado, la importancia clínica de la actividad onírica y el efecto restaurador del sueño, la etiopatogenia asociada a alteraciones en el ciclo del sueño y la necesidad de realizar intervenciones oportunas enmarcadas en la promoción de hábitos saludables de higiene del sueño;

todas éstas, razones que sustentan la compilación teórica desplegada el presente artículo.

2. Mecanismos biológicos asociados.

Para que el estado interno del organismo mantenga su equilibrio y óptimo funcionamiento es necesaria la sincronía entre los ciclos y ritmos biológicos del sueño y la vigilia. Para que cada uno de estos se desarrolle y ejecute adecuadamente interviene una vasta gama de procesos bioquímicos e interrelaciones fisiológicas y estructurales que deben integrarse a la perfección, pues su desregulación conllevaría a serios trastornos cronobiológicos, como ya ha sido resaltado por Lack y Wright (2007); por lo que el sueño como estado fisiológico tiene un rol crucial sobre la actividad de la función cerebral y la cotidianidad del individuo.

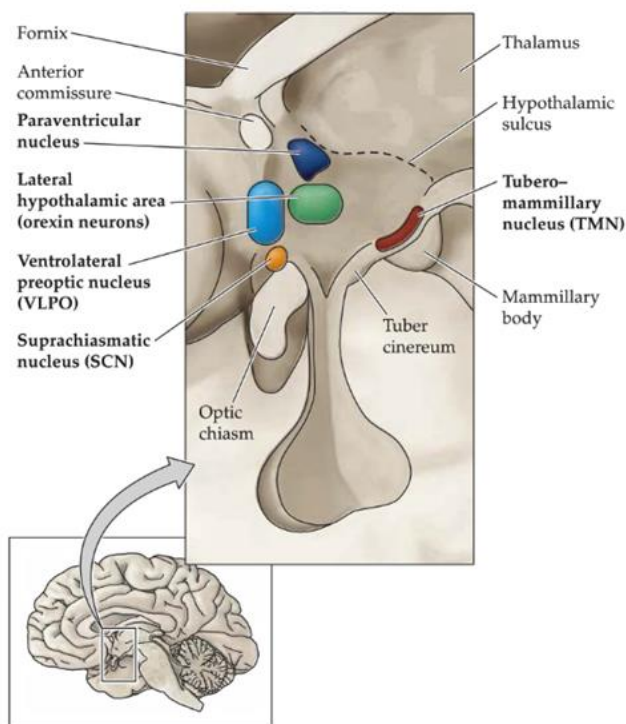
2.1 Fases y etapas del ciclo de sueño.

De forma general, se han considerado dos grandes fases de sueño, acorde con los distintos cambios en la actividad eléctrica del cerebro. La primera de éstas, conocida como sueño sin movimientos oculares rápidos o *No REM* (por sus siglas en inglés - *Non Rapid Eye Movements* -) representa la transición del estado de vigilia al sueño y abarca a su vez las etapas I, II, III y IV, las cuales ocurren de manera consecutiva (Carrillo-Mora et al., 2013; Chokroverty, Radtke & Mullington, 2011; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017).

De este modo, la etapa I se caracteriza por un estado de somnolencia o sueño ligero del que es fácil despertarse, con una duración aproximada de 10 minutos y con predominio de ondas Alfa y Theta. En esta etapa comienzan a evidenciarse cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, y una disminución progresiva de la actividad muscular. Posteriormente se presenta la etapa II, en la que predomina una mayor

actividad de la onda Theta, patrones específicos de actividad cerebral llamados husos del sueño (entre 12 y 14 Hz) y

Figura 1. Núcleos hipotalámicos implicados en el ciclo sueño/vigilia

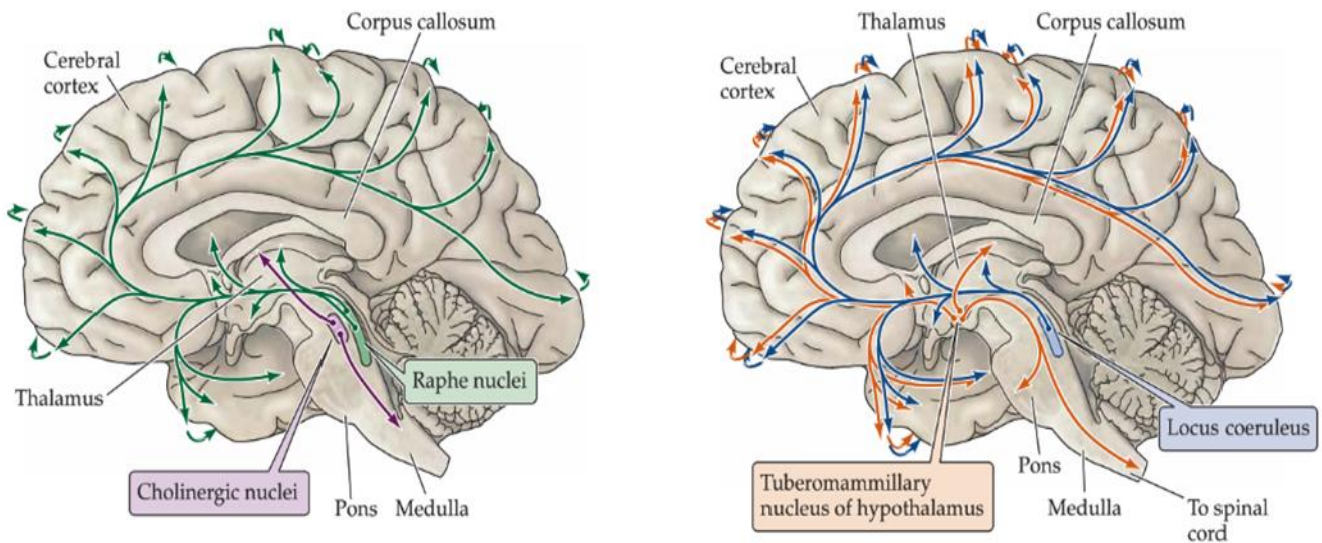


Fuente: Purves et al., 2012, p.640.

complejos k (grafeolementos), así como mayor disminución de la temperatura, la frecuencia cardíaca y la respiración. De forma consecutiva, ocurren las etapas III y IV conocidas como sueño de ondas lentas, y caracterizadas por ser la etapa del sueño *No REM* más profunda debido a que se evidencia menor tono muscular y es difícil despertar al individuo. Asimismo, se evidencia una actividad Delta altamente sincrónica (entre 0.5 y 3.5 Hz y que porcentualmente representa entre un 20 y un 50% de la actividad cerebral). El proceso transcurrido entre las etapas I a IV tiene una duración aproximada de 1 hora (Carrillo-Mora et al., 2013; Chokroverty et al., 2011; Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum & Hudspeth, 2013; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017).

Finalizada la fase *No REM* ocurre la fase *REM* (por sus siglas en inglés - *Rapid Eye Movements* -), conocida como sueño

Figura 2. Núcleos cerebrales y sistemas de neurotransmisores del ciclo sueño/vigilia



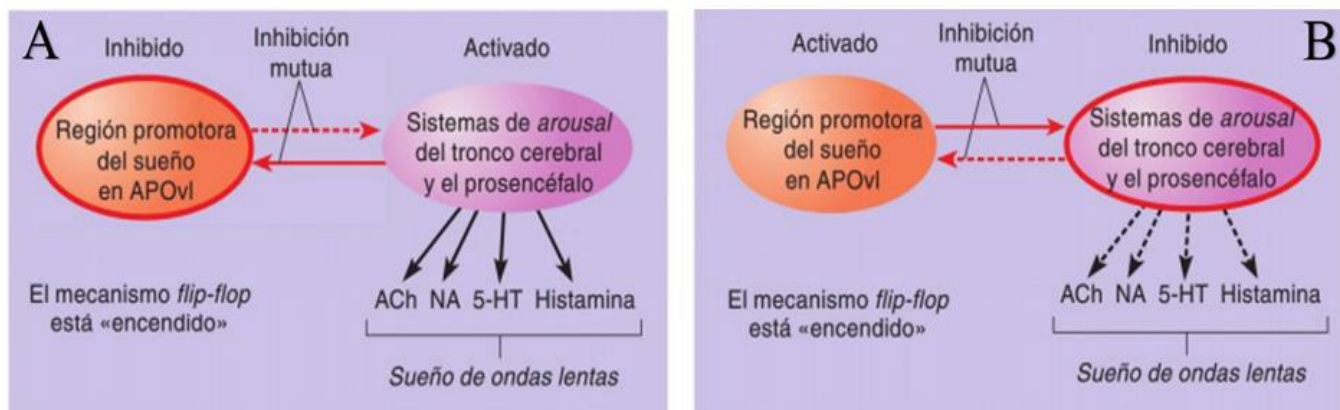
Fuente: Purves et al., 2012, p.640.

paradójico y caracterizada por movimientos oculares rápidos, tono muscular prácticamente nulo (con excepción de los esfínteres anal y vesical y los músculos involucrados en el proceso de respiración), erección abrupta de los órganos sexuales y una mayor irregularidad en la frecuencia cardíaca y respiratoria (Chokroverty et al., 2011; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017; Velayos, Moleres, Irujo, Yllanes & Paternain, 2007). En esta etapa se presenta un mayor incremento en la actividad cortical, y los ritmos Theta, Beta y Alfa se observan asincrónicos y de baja amplitud. De igual forma, son comunes en esta fase las ensoñaciones, las cuales son recordadas usualmente por la persona durante el periodo de vigilia. Esta etapa tiene una duración que oscila entre 5 a 30 minutos; no obstante, las horas típicas de sueño se dividen en varios ciclos que alternan entre las fases *No REM* y *REM* (Chokroverty et al., 2011; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017; Velayos et al., 2007), que suelen repetirse alrededor de cada hora y media, razón por la cual se presentan entre 4 a 6 ciclos en el periodo del dormir -diurno o nocturno-.

Un dato interesante a resaltar es que durante la fase *REM* el hipotálamo no realiza su función como regulador de la temperatura corporal y ésta disminuye, por tanto, cuando ocurren cambios extremos en la temperatura ambiente, se genera la transición a una fase del sueño *No REM* o se produce el despertar (Aguilar, Espinoza, Oruro & León, 2012), igualmente, como reflejo involuntario, cuando la frecuencia cardíaca disminuye drásticamente, el cerebelo y el tronco cerebral, enviarán impulsos eléctricos a modo de contracciones musculares que se manifiestan como espasmos bruscos (Chokroverty et al., 2011; Kandel et al., 2013; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017), esto, a fin de generar movimiento para elevar la frecuencia cardíaca y con ésta la circulación de oxígeno para las células. Durante el sueño, los diversos tipos de células pasan por procesos de restauración y los diferentes órganos y sistemas disminuyen su actividad mientras el hígado trabaja normalmente sus procesos metabólicos orientados a la limpieza de la sangre y sus componentes.

2.2 Estructura y Química cerebral.

Figura 3. Mecanismo flip-flop implicado en el ciclo de vigilia/sueño.



Nota: (A) Cuando el mecanismo *flip-flop* se halla en estado de vigilia, los sistemas de *arousal* están activados, la APOvl está inhibida y el organismo está despierto. (B) Cuando el mecanismo *flip-flop* se encuentra en estado de sueño, la APOvl se activa y los sistemas de *arousal* se inhiben, por tanto, el organismo se halla dormido. Fuente: Carlson, 2014, p.328.

En el proceso fisiológico del sueño se pueden destacar tres sistemas funcionales que intervienen en diferentes momentos (Carrillo-Mora et al., 2013), uno de estos es el sistema homeostático cuya área principal, la región preóptica del hipotálamo [ver figura 1], se encarga de regular la cantidad, duración y profundidad del sueño. Un segundo sistema es el circadiano, en el que el hipotálamo juega un papel fundamental al momento de regular los cambios en el ciclo sueño/vigilia, mientras que un tercer sistema, apoyado por el tronco encefálico, se encuentra involucrado en los cambios cíclicos que suceden entre las fases *No REM* y *REM*.

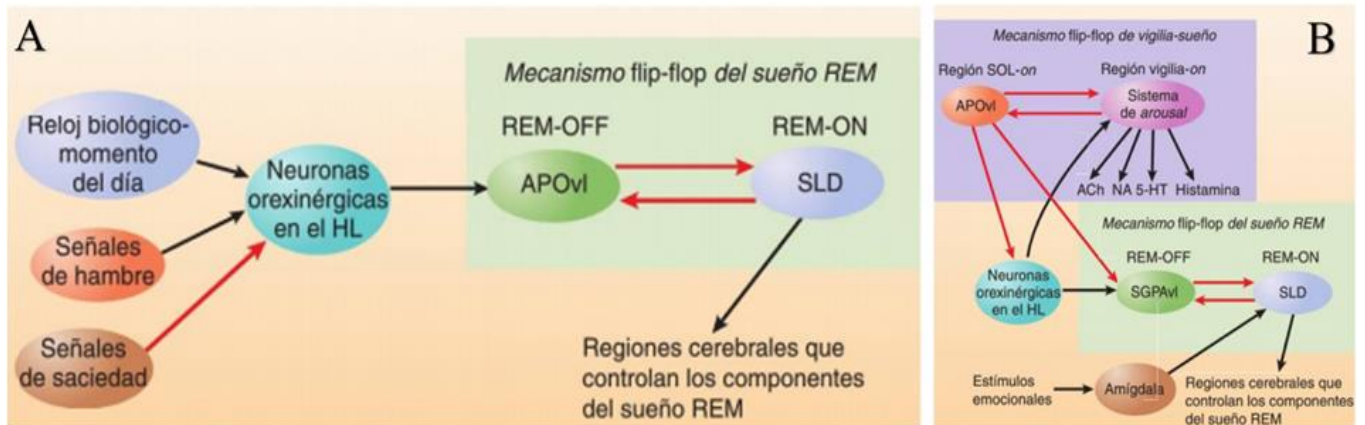
No obstante, en el ciclo sueño/vigilia participan diferentes estructuras neuroanatómicas que se involucran en procesos bioquímicos para la producción de neurotransmisores (NT) en un nivel y momento determinado. Una de ellas es el núcleo colinérgico, involucrado en la segregación de acetilcolina (sistema ubicado en el puente de Varolio y los ganglios basales) y el cual presenta altos niveles de activación durante la vigilia y la fase *REM*, mientras que en la fase *No REM* se muestra inactivo favoreciendo su curso. Otras regiones importantes en el ciclo sueño/vigilia establecen sistemas de NT, como lo son el sistema noradrenérgico ubicado en el locus coeruleus, el sistema serotoninérgico de los

núcleos del rafe, el sistema orexinérgico en el hipotálamo lateral y el sistema histaminérgico ubicado en el núcleo tuberomamilar [ver figura 2] (Purves et al., 2012; Purves et al., 2017); estos sistemas favorecen los estados de vigilia y alerta. Así, mientras que en el estado de vigilia se encuentran involucrados, principalmente, los NT acetilcolina, noradrenalina, serotonina e orexinas, en las etapas de sueño son predominantes los tres primeros, momento durante el cual se reajustan sus metabolismos.

A su vez, la inhibición de dichas regiones por acción del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo (POvl) contribuye al inicio del sueño, en particular, a la etapa *No REM*. Por su parte, en la fase *REM* se puede evidenciar una inhibición importante en los neurotransmisores serotonina y noradrenalina [ver tabla 1], mientras que la acetilcolina aumenta considerablemente hasta alcanzar niveles cercanos a los evidenciados en el estado de vigilia (Carrillo-Mora et al., 2013; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017; Rosenwasser, 2009).

Por otra parte, y con relación al proceso de regulación del ciclo sueño/vigilia, muchos han sido los planteamientos que han emergido entorno a la cantidad de horas que un organismo emplea para permanecer dormido o en estado de vigilia, en tal sentido, diversos estudios han constatado que el ciclo

Figura 4. Mecanismo flip-flop del sueño REM e interdependencia con el oscilador vigilia/sueño.



Nota: (A) Esquema de circuito neuronal implicado en la etapa de sueño REM. (B) Influencia del mecanismo biestable sueño/vigilia sobre el oscilador flip-flop del sueño REM. Fuente: Carlson, 2014, p.331.

sueño/vigilia es un proceso interdependiente y regulado, de modo que biológicamente el organismo tratará de buscar un equilibrio entre las horas utilizadas o consumidas en ambos procesos, razón que explica porque se requiere de una mayor cantidad de horas al dormir cuando ha ocurrido una privación del sueño o disminución de las horas habituales en el estado de vigilia. Estas afirmaciones conllevan a deducir que existe un mecanismo fisiológico implicado en la regulación de este ciclo.

En consideración a lo anterior, en los últimos años, y partiendo de los estudios realizados por Benington y Heller (1995), se ha demostrado que durante el ciclo de vigilia se produce Adenosina, un importante neuromodulador implicado en el metabolismo de ATP, que se acumula en el medio extracelular para inducir el proceso de sueño y luego ser degradada durante el mismo en la etapa *No REM*, razones que explican su importancia como regulador homeostático de este circuito dual (Benington & Heller, 1995, citados por Carlson, 2014). Esta información permite comprender en consecuencia el efecto de la acumulación de adenosina debida a la privación del sueño o prolongación del estado de vigilia, generando ulteriormente múltiples alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales, muchas de ellas evidenciadas en varios

trastornos del sueño (Carlson, 2014; Kandel et al., 2013).

2.3 Mecanismo fisiológico implicado en la fase *No REM*.

Se considera que la principal región cerebral asociada al inicio del sueño *No REM* es el Área preóptica del hipotálamo, específicamente, el núcleo POvl [ver figura 1], puesto que allí se encuentran un conjunto de neuronas que, al activarse, segregan GABA con lo que se produce un efecto inhibitorio sobre el grupo de sistemas neuronales implicados en el proceso de vigilia o en el nivel de activación/arousal [los ya mencionados sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, colinérgico, orexinérgico e histaminérgico] (Carlson, 2014; Gvilia, Xu, McGinty & Szymusiak, 2006; Saper, Scammell & Lu, 2005; Suntsova et al., 2007).

De igual forma, este circuito neuronal involucrado en el estado de vigilia, especialmente el sistema orexinérgico, genera un efecto inhibitorio sobre el núcleo ventral preóptico para lograr un estado de activación o arousal, por lo que se genera un mecanismo biestable o de flip-flop que le permite al organismo permanecer en uno de estos dos estados (vigilia/sueño o en términos técnicos ON/OFF respectivamente –ver figura 3-) de forma periódica, pero nunca en ambos

Tabla 1. Estructura y química involucrada en el ciclo sueño/vigilia

| Áreas cerebrales | Neurotransmisores | Nivel de actividad cerebral |
|--|-------------------|-----------------------------|
| Estado de alerta/vigilia | | |
| Núcleo colinérgico en la unión del puente y el cerebro medio | Acetilcolina | Activado |
| Locus coeruleus | Noradrenalina | Activado |
| Núcleo del rafé | Serotonina | Activado |
| Núcleo tuberomamilar | Orexina | Activado |
| Sueño No REM | | |
| Núcleo colinérgico en la unión del puente y el cerebro medio | Acetilcolina | Disminuido |
| Locus coeruleus | Noradrenalina | Disminuido |
| Núcleo del rafé | Serotonina | Disminuido |
| Sueño REM activo | | |
| Núcleo colinérgico en la unión del puente y el cerebro medio | Acetilcolina | Activo (ondas POG) |
| Núcleo del Rafé | Serotonina | Inactivado |
| Sueño REM inactivo | | |
| Locus coeruleus | Noradrenalina | Inactivado |

Nota: POG: Ondas Ponto-Genículo-Occipitales. *Fuente:* Adaptado de Carrillo et al., 2013, p.7.; Purves et al., 2012, p.639.

estados a la vez (Chou, Bjorkum, Gaus, Lu, Scammell & Saper, 2002; Saper, Chou & Scammell, 2001; Saper, Fuller, Pedersen, Lu & Scammell, 2010; Takahashi, Lin & Sakai, 2009). Además, tal como se describió en el apartado previo, la adenosina tiene un rol fundamental inhibiendo el sistema neuronal asociado a la vigilia mientras que favorece la estimulación de las neuronas del POvl que ayudan al inicio del sueño (Carlson, 2014; Kandel et al., 2013).

Cabe resaltar que una estimulación de dicha área puede producir altos niveles de somnolencia y sueño en el organismo, mientras que una lesión importante provocada en las neuronas del núcleo POvl puede conllevar a una supresión de la necesidad de dormir, sumergiendo al organismo en un insomnio incontrolable, con un alto riesgo de mortalidad (Carlson, 2014), tal como se ha evidenciado en antiguos estudios con animales, como los de Serman y Clemente (1962a, 1962b) y Lu, Greco, Shiromani y Saper (2000).

2.4 Mecanismo fisiológico implicado en la fase REM.

De forma similar e interdependiente al mecanismo de flip-flop presentado en el ciclo

sueño/vigilia, la etapa REM se encuentra regida por otro mecanismo biestable que regula las etapas de sueño No REM y REM (Fort, Bassetti & Luppi, 2009; Saper et al., 2010). En este proceso participan dos regiones fundamentales, el núcleo sublateral dorsal (SLD) que actúa como el área REM-ON y la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl) en donde se encuentran las neuronas REM-OFF. Ambas regiones se encuentran vinculadas por medio de neuronas GABAérgicas que pueden producir alteraciones durante el sueño REM cuando se inhibe la región REM-ON (SLD), o aumento del sueño REM cuando se inhibe la región REM-OFF (SGPAvl). Por otro lado, la estimulación del área REM-ON con Glutamato es la razón que explica los cambios fisiológicos evidenciados en el sueño REM, como los movimientos oculares rápidos y la atonía muscular (aunque también existe participación de conexiones entre neuronas del SLD con otras neuronas de regiones como el Tectum y la médula espinal), mientras que dicha estimulación producida en la región REM-OFF conlleva a la supresión del sueño REM (Carlson, 2014).

A su vez, el mecanismo flip-flop del sueño REM se encuentra interconectado con el flip-

flop de sueño/vigilia [ver figura 4], de modo tal que cuando uno se activa el otro se inhibe inmediatamente. En el estado de vigilia, por ejemplo, el sistema neuronal de arousal (noradrenalina, serotonina, orexina, acetilcolina e histamina) pone en estado OFF a la región *REM-OFF*, pero cuando el mecanismo de flip-flop de sueño/vigilia transita al estado de sueño, inicia el sueño *No REM* y la actividad de dicho sistema de arousal, especialmente el sistema orexinérgico, comienza a declinar hasta inhibirse para pasar a la fase *REM* que ya cambia a un estado ON (Carlson, 2014).

En consideración a la complejidad subyacente de este proceso, resulta vital hacer énfasis nuevamente en la importancia que posee el sistema orexinérgico en la regulación y equilibrio de los mecanismos flip-flop sueño/vigilia y flip-flop *REM*, ya que la degeneración, exacerbación o disminución excesiva de orexina pueden generar alteraciones fisiológicas, cognitivas y emocionales graves, entre las que se destacan la narcolepsia, el insomnio, la somnolencia diurna, sueños fragmentados y las crisis de cataplejía [por alteración del flip-flop *REM*] (Carlson, 2014; Schwartz et al., 2008).

3. Epidemiología y factores predisponentes asociados a patologías del sueño.

De forma general, en los últimos años se ha reportado una amplia variedad de investigaciones epidemiológicas referentes a trastornos del sueño, aun cuando la mayoría de éstas han utilizado como muestra poblaciones caucásicas, afroamericanas o de países desarrollados (Baldwin et al., 2010). Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Léger, Poursain, Neubauer y Uchiyama (2008), quienes al comparar entre diferentes países ubicados en Asia (principalmente Japón), Europa y Norteamérica, resaltan que,

aunque las cifras son destacables en las diferentes poblaciones, en países como Estados Unidos se observa una prevalencia significativamente mayor para trastornos del sueño, evidenciada en un 56% del total de la muestra.

Frente a las cifras reportadas, otros estudios subrayan que entre el 35 y el 41% de la población mundial sufre o ha sufrido de algún trastorno del sueño (Colten & Altevogt, 2006; Ram, Seirawan, Kumar & Clark, 2010), mientras que otros estudios más generales reportan cifras menores cercanas al 20% pero con una alta predisposición al aumento de casos en años siguientes (Hossain & Shapiro, 2002; Knutson, Van Cauter, Rathouz, DeLeire & Lauderdale, 2010; Krueger & Friedman, 2009; Sutton, Moldofsky & Badley, 2001), lo que en suma refleja un impacto importante en términos de morbilidad, mortalidad y costos económicos, sociales y personales en poblaciones de países desarrollados (Daley, Morin, LeBlanc, Grégoire & Savard, 2009; Hillman, Murphy & Pezzullo, 2006).

Por su parte, en el caso de países en vía de desarrollo las investigaciones sobre este tema han sido más limitadas, sin embargo, algunos estudios centrados en población latina, y en población hispana residente en Estados Unidos, señalan una prevalencia importante de trastornos específicos como el insomnio y el ronquido, que pudieran derivarse o asociarse con problemáticas más generales comúnmente evidenciadas en países subdesarrollados (Baldwin et al., 2010; Redline et al., 2004; Vázquez-García, Lorenzi-Filho & López-Varela, 2012). Un ejemplo particular y congruente con la evidencia son los estudios realizados en Colombia, donde se reporta una prevalencia promedio del 30% para trastornos del sueño en población general (Escobar-Córdoba & Liendo, 2012) y específicamente un 27% de prevalencia en población infantil (Suárez, Martín, Reynoso &

Sánchez-Carpintero, 2005), lo que constituye un problema de salud pública.

Al respecto, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (APA, 2013), denomina al grupo en cuestión como trastornos del sueño/vigilia, donde se distinguen sus especificaciones, que si bien se mencionan en el presente artículo no se profundizarán. Así, se describe allí el trastorno de insomnio, la hipersomnia y la narcolepsia; en los trastornos relacionados con la respiración se encuentra la apnea e hipopnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño e hiperventilación relacionada con el sueño; incluye también, los trastornos del ritmo circadiano de sueño/vigilia sin entidades generales asociadas; asimismo, se describen las parasomnias que incluyen los trastornos del despertar del sueño No *REM* y el trastorno de pesadillas; presentan el trastorno del comportamiento del sueño *REM*, con el síndrome las piernas inquietas y por último, clasifican los trastornos del sueño inducidos por sustancias/medicamentos y los no especificados.

Dentro de las patologías del sueño más frecuentes se encuentra el insomnio, aquel que imposibilita el inicio o el mantenimiento del sueño, o la obtención de una duración y calidad que permita tener un estado de vigilia normal. Así, se estima que entre el 10 y el 15% de la población adulta padece de insomnio crónico y otro 25 a 30% han experimentado un insomnio ocasional tras situaciones estresantes (Sarrais & De Castro, 2007). Para su diagnóstico, es necesario obtener un registro de los hábitos del sueño reportados tanto por el paciente como sus por sus familiares y/o pareja; dicha información debe contener una anamnesis que dé cuenta de la duración y gravedad de los síntomas, una heteroanamnesis, las características del ciclo sueño/vigilia, una exploración física y psicológica completa y pruebas complementarias como el estudio polisomnográfico, el test de latencia del

sueño múltiple y la actigrafía (Medina-Chávez et al., 2014; Sarrais & De Castro, 2007). A pesar de esto, algunos estudios sostienen que, en muchos casos de insomnio, éste se presenta como un síntoma subyacente más que como una enfermedad en sí misma, por lo que es importante tratar su causa y no sólo su sintomatología (Boix, 2009; López, Fernández, Mareque & Fernández, 2012; Ruiz, 2007; Medina-Chávez et al., 2014).

De igual forma son frecuentes los trastornos del sueño ligados a alteraciones respiratorias, este espectro incluye el ronquido simple, el síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea, la apnea obstructiva posicional, la dependiente del sueño R, la apnea central, la apnea mixta, la recientemente denominada apnea compleja y el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño [SAHOS] (Escobar-Córdoba & Liendo, 2012). Esta última, se produce como efecto de una obstrucción prolongada de la vía aérea superior (Suárez, Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005); su medio más común de diagnóstico es la poligrafía respiratoria (Masa et al., 2007), y se presenta con una prevalencia del 2 al 4% de la población adulta mundial (Sala, Nigro, Rabec, Guardia & Smurra, 2001) y del 4 al 6% en la población colombiana (Escobar-Córdoba & Liendo, 2012).

Dentro de las manifestaciones clínicas de la SAHOS, se presentan síntomas diurnos como la hipersomnolencia y alteraciones en la función cognitiva. Entre sus síntomas nocturnos se evidencian principalmente ronquidos referidos por el paciente y sus familiares; sin embargo, éste suele ser irregular y de tonalidad grave. Otros síntomas nocturnos son las apneas relatadas por un acompañante, ahogos nocturnos, sueño agitado y despertares reiterados; siendo la obesidad el mayor factor predisponente (Aguilar, Sánchez, Mur, García & Guisado, 2013; Sala, Nigro, Rabec, Guardia & Smurra, 2001). Adicional, los trastornos respiratorios

del sueño, interfieren en el funcionamiento de otros sistemas corporales, lo que aumenta el riesgo de sufrir, por ejemplo, de enfermedades cardiovasculares (Aguilera, Díaz & Sánchez; 2012; Aguilar, Sánchez, Mur, García & Guisado, 2013; Escobar-Córdoba & Liendo, 2012), así lo corroboraron González et al. (2008), quienes establecieron una relación entre la hipertensión arterial sistémica y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Como se observa, la sintomatología asociada a trastornos del sueño es bastante frecuente, en relación a ello, un estudio peruano cuestionó por muestras clínicas simples a 580 personas sanas, y hallaron que el 27% presentaba ronquidos, pausas respiratorias en el 11% de los hombres y el 16% de las mujeres, somnolencia diurna en el 30% de los hombres y el 31% de las mujeres, insomnio de conciliación en el 61% de los hombres y el 60% de las mujeres; en general, el 33% de los encuestados afirmó padecer algún problema para dormir, lo que pone de manifiesto la relación entre los trastornos de sueño y variables como el género (Rey de Castro, Alvarez & Gaffo, 2005); derivando esto, en alteraciones de la calidad de vida, desarrollo de cuadros clínicos de orden psiquiátrica y dificultades cognitivas.

4. Alteraciones neurofuncionales; emociones y conductas asociadas.

Los datos abordados en el presente artículo establecen la posible disfuncionalidad que trae consigo el padecimiento de una patología del sueño en la vida de un individuo, por lo que se ha demostrado una relación directa con la disminución en el rendimiento académico, el aumento en el índice de accidentes automovilísticos, una mayor propensión a sufrir enfermedades médicas (Aguilar, Sánchez, Mur, García & Guisado, 2013; Lucero et al., 2014; Manabe, et al., 2000; Sarrais & De Castro, 2007), y un aumento en el riesgo de accidentes laborales,

lo cual conduce a un conflicto médico-legal (Vicente-Herrero, Torres, Ramirez, Terradillos & López-González, 2014). Otros fenómenos vinculados son el retraso en el crecimiento, una disfunción ventricular (Aguilar, Sánchez, Mur, García & Guisado, 2013), una disminución de la capacidad física y de la calidad de vida (Marcus, 2004) asociado a la aparición de problemas conductuales (Díaz-Campo et al., 2008).

Concretamente, se ha puesto especial atención, a la correlación encontrada entre los trastornos del sueño y la función cognitiva, así lo confirman algunas investigaciones donde han evaluado mediante diferentes pruebas, procesos como memoria, destreza manual y la capacidad cognitiva general, razón por la cual, se halla un compromiso a nivel neuropsicológico en personas con trastornos del sueño (TS); especialmente en los TS de origen respiratorio (Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005; Sala, Nigro, Rabec, Guardia & Smurra, 2001; Suárez, Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005). Igualmente, se han llevado a cabo numerosos estudios en pacientes con distintos padecimientos neurológicos como el autismo, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y el síndrome de Asperger (Bartolotti, 2007; Idiazábal-Aletxa & Aliagas-Martínez, 2009; Suárez, Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005). A este respecto, Betancourt, Jiménez y Jiménez (2006), afirman que el 25% de los niños con TDAH presentan comorbilidad con un trastorno del sueño, incluso manifiestan que el tratamiento, con el objetivo de mejorar la calidad del sueño, disminuye los síntomas del TDAH.

En el mismo sentido, O'Brien et al. (2003) desarrollaron una investigación con una muestra de 11.938 niños, a los que se les suministró el Conners parent symptom questionnaire (PSQ) y el cuestionario de Conners, para la evaluación de la calidad del sueño y para la valoración del TDAH,

respectivamente. De igual manera, se realizó polisomnografía a 100 niños. Los resultados muestran que aquellos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) moderada o grave, tenían puntuaciones por encima de la media en el área de inatención del cuestionario de Conners y que, a su vez, tenían una puntuación menor en la evaluación de inteligencia en la escala Weschler. Además, los pacientes diagnosticados con TDAH, presentaron un TS en el 77% de los casos.

Otro estudio realizado con población infantil con SAOS (Suárez, Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005), demostró que las interrupciones en el sueño *REM* se asocian a una disminución en los resultados de las pruebas que miden la consolidación de la memoria implícita, sin afectación de la memoria explícita.

4.1 Neuropsiquiatría de mayor nivel.

Los trastornos del sueño están íntimamente relacionados con los trastornos psiquiátricos o de la salud mental, puesto que los primeros pueden producir los segundos o viceversa. De esta manera, es común que la depresión mayor, el trastorno afectivo bipolar (TAB), la intoxicación con alcohol o con sustancias psicoactivas produzcan una fragmentación del sueño y su calidad (Aguilera, Díaz & Sánchez, 2012; Medina et al., 2007; Pérez-Larraya, Toledo, Urrestarazu & Iriarte, 2007).

Específicamente, en la esquizofrenia los trastornos del sueño se encuentran presentes hasta en un 80% de los pacientes, entre los más frecuentes, el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, el SAOS, la hipersomnia, las parasomnias y los trastornos del ritmo circadiano (Anmella, Costanzo, Rosas & Arroyo, 2017). En este último trastorno, la cantidad de sueño *REM* y el sueño de ondas lentas disminuye, y con el progreso de la enfermedad se produce una inversión del ritmo sueño/vigilia, a pesar de que no se

conoce la causa de estas alteraciones (Pérez-Larraya et al., 2007; Sarraís & De Castro, 2007). Por su parte, respecto a los trastornos de ansiedad, la activación vegetativa presentada lleva consigo una disminución en la calidad del sueño, especialmente en el trastorno de pánico, estrés postraumático y obsesivo-compulsivo, este último respecto a la conciliación del sueño y a la disminución de la latencia del sueño *REM* (Aguilera, Díaz & Sánchez, 2012; Pérez-Larraya, et al., 2007; Sarraís & De Castro, 2007). Además, se agregan los trastornos de la alimentación los cuales son cada vez más prevalentes, lo que está asociado a trastornos del ritmo circadiano y parasomnias, en caso de presentarse anormalidad en el comer durante la noche (Seguel, 2013). Por último, en los trastornos del estado de ánimo, la disminución de neurotransmisores como la serotonina y las catecolaminas en el sistema nervioso central conlleva a una reducción de la latencia y al incremento de la cantidad del sueño *REM* (Miró, Martínez & Arriaza 2006; Pérez-Larraya, Toledo, Urrestarazu & Iriarte, 2007; Sarraís & De Castro, 2007); no obstante, cada trastorno del estado de ánimo tiene sus particularidades respecto a las alteraciones del sueño. En concreto, el TAB tiene como manifestación frecuente modificaciones en la actividad del ciclo de sueño/vigilia (APA, 2013; Chung et al., 2012; Harpold et al., 2005; MacQueen et al., 2004), asociado a alteraciones en la producción de melatonina y feniletilamina (Téllez-Vargas, 2005).

Cabe destacar que las enfermedades propiamente neurológicas presentan una estrecha relación con los desórdenes del sueño, como son los casos de pacientes con demencia, enfermedades degenerativas, cefalea, epilepsia, trauma cerebral, enfermedad de Parkinson y Alzheimer; del mismo modo, lesiones neurológicas específicas pueden generar alteraciones de sueño como la inversión del ciclo

sueño/vigilia, parasomnias y estados vívidos (Mondragón-Rezola, Arratíbel-Echarren, Ruiz-Martínez & Martí-Massó, 2010; Pérez-Larraya et al., 2007). Otro aspecto a destacar es que el insomnio, como lo resaltó Sarraís y De Castro (2007), es una manifestación bastante común en la mayoría de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas, razón por la cual, las alteraciones del sueño deben considerarse precisamente como un síntoma y no como una enfermedad aislada o independiente.

4.2 Influencia de la luz en los procesos del sueño y estados de ánimo.

Es ampliamente conocido que seres vivos como los mamíferos poseen ritmos biológicos que sincronizados con el ciclo circadiano favorecen la homeostasis o estabilidad interna del organismo, lo cual ocurre de forma cíclica y en periodos regulares de aproximadamente 24 horas, siendo estudiado desde la cronobiología. No obstante, para conservar dichos ritmos biológicos a lo largo del tiempo se requiere de la exposición constante a sincronizadores externos como la alimentación, la actividad física, factores sociales y el ciclo luz/oscuridad (Madrid & Rol de Lama, 2006; Ortiz-Tudela, Bonmatí-Carrión, De la Fuente & Mendiola, 2012). De estos, el último mencionado se considera el sincronizador ambiental de mayor impacto debido a que propicia el ciclo de sueño/vigilia, permitiendo que ocurran fases de actividad y recuperación en los seres vivos de forma alternante y constante (Martínez-Nicolas, Ortiz-Tudela, Madrid & Rol, 2011).

Pese a esto, para que dicho sincronizador funcione adecuadamente se requiere de la intervención de complejas áreas cerebrales como los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior (NSQ), es la estructura clave del sistema, en donde ocurre el control circadiano de las funciones homeostáticas (temperatura corporal, regulación y secreción de hormonas, presión arterial, producción de

orina, etc.) y que tienen la función de captar y transformar las señales sensoriales provenientes de la luz y transformarlas en impulsos nerviosos a través de la melanopsina, un fotorreceptor encontrado en células ganglionares fotorreceptoras de la retina [ipRGC] (Berson, Dunn & Motoharu, 2002; Carlson, 2014; Pérez-León & Brown, 2009).

Dichos impulsos nerviosos estimulan los NSQ, de modo que bloquean la función de los pinealocitos, células de la glándula pineal encargadas de secretar melatonina. Lo anterior explica la regulación metabólica que ocurre en las fases día/noche, generando una inhibición de la glándula pineal durante el día por lo que el cuerpo se encuentra en modo vigilia, mientras que en la noche ocurre la estimulación de los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos por medio de la captación de oscuridad, cuya máxima producción ocurre entre las 2 y las 4 de la mañana, lo que en consecuencia favorece el ciclo natural del sueño. De este modo se puede considerar que la melatonina ejerce una función importante en la detección de estímulos lumínicos (Carlson, 2014; Purves et al., 2012; Purves et al., 2017); lo anterior se traduce en que a menor cantidad de estímulos lumínicos mayor será la segregación de melatonina, sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano con la degradación de la serotonina (neurotransmisor que alcanza su máxima concentración en la glándula pineal durante periodos de oscuridad y se metaboliza entre las 21h y las 6h del siguiente día), lo que inducirá al estado de somnolencia o sueño.

Pero ¿este proceso biológico puede verse afectado por la edad cronológica? Ciertamente así es, especialmente cuando el ser humano se acerca a la vejez, razón que explica porque los ancianos duermen menos horas en la noche y padecen trastornos del sueño como el insomnio. En este caso particular, la glándula pineal segrega menos cantidad de melatonina lo que en

consecuencia genera una alteración en el reloj biológico de la persona, lo cual ocurre por la neurodegeneración de la pineal que acompaña el proceso de envejecimiento (Purves et al., 2012; Purves et al., 2017).

Por otro lado, algunos estudios han constatado la influencia del ciclo luz/oscuridad en la aparición y reforzamiento de ciertas manifestaciones clínicas en patologías del estado de ánimo, como el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno afectivo bipolar (TAB) y el trastorno afectivo estacional (TAE) o el trastorno depresivo, los cuales son reconocidos como alteraciones existentes en los patrones de secreción de melatonina, razón por la cual se ha propuesto el uso de ciertos fármacos antidepresivos en el tratamiento del sueño (Dalton, Rotondi, Levitan, Kennedy & Brown, 2000).

Por su parte, en pacientes diagnosticados con TAB es evidente la relación existente entre las fases de manía y depresión y la desregulación de los ciclos sueño/vigilia. Por ejemplo, en la depresión bipolar es frecuente observar una disminución de la fase *REM* al inicio de la noche, lo que conlleva a constantes despertares, así como interferencias en la fase No *REM*, por lo que no se logra un sueño reparador. Asimismo, se ha constatado una asociación importante entre el ciclo luz/oscuridad y el ritmo de sueño/vigilia en pacientes con esta patología, en la que, a mayor privación del sueño y mayor exposición a la luz solar mayor efecto antidepresivo, lo que puede generar recaídas o disparar manifestaciones efusivas de un estado de ánimo maniaco. Por su parte, la reposición del sueño durante la noche genera efectos anti-maniacos en este tipo de pacientes (Caballero-Martínez, 2008), por lo que resulta importante establecer un control adecuado en el patrón de sueño/vigilia y luz/oscuridad en ellos, a fin de mejorar su calidad de vida.

A ello se agregan algunos estudios centrados en la privación del sueño y la

eficacia e influencia de los estabilizadores del estado de ánimo sobre la melatonina en pacientes con TAB, e indican que los cambios de una fase a otra en esta patología pueden explicarse por alteraciones en el papel ejercido por el NSQ y su sensibilidad frente a las transiciones en el ciclo luz/oscuridad (Dallaspèzia & Benedetti, 2009; Hallam, Olver, & Norman, 2005a; Hallam, Olver, Horgan, McGrath & Norman, 2005b; Lewy, Emens, Jackman & Yuhas, 2006; Ríos-Flórez & Escudero-Corrales, 2017).

Por su parte, el TAE es otra patología del estado de ánimo bastante común, asociada especialmente a manifestaciones depresivas recurrentes que suceden en periodos estacionales específicos durante el año, principalmente en otoño e invierno y que desaparecen o se manifiestan como estados maniacos o hipomaniacos en otras épocas como verano o primavera. Asimismo, otro criterio diagnóstico base es la presencia de al menos dos episodios de depresión mayor en los últimos dos años y una mayor cantidad de recaídas que superan la cantidad de episodios esperados en trastornos depresivos de tipo no estacional (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013); por lo que, particularmente, el TAE está regulado por la influencia de los ciclos de luz/oscuridad y la alteración homeostática que los núcleos hipotalámicos tienen sobre la síntesis de melatonina, conllevando a disfunciones afectivo-emocionales en periodos particulares del año.

Este tipo de trastornos se han asociado a diferentes factores tales como la sensibilidad retiniana a la luz, la alteración en el ritmo circadiano y en el metabolismo de la melatonina, así como con la disminución de neurotransmisores como la serotonina (Gatón, González & Gaviria, 2015). Se ha encontrado además que la luz juega un rol de mayor relevancia, en comparación con la temperatura, al momento de desarrollar las manifestaciones clínicas de esta patología, ya

que, en general, pacientes diagnosticados con TAE prefieren días fríos y luminosos que días nublados y calurosos (Danilenko & Levitan, 2012).

Del mismo modo, algunos estudios sugieren que la alteración del ritmo circadiano generada en países con latitudes altas o en estaciones del año, en las que la cantidad de luz solar comienza a disminuir, propicia la acentuación de producción de melatonina durante la noche y por tanto una mayor predisposición a cambios en el estado de ánimo (Desan & Oren, 2001; Sher, 2003; Wehr et al., 2001). Asimismo, uno de los tratamientos más reportados en la literatura para la TAE es la fototerapia, puesto que facilitaría la disminución de la producción de melatonina durante la noche (Desan & Oren, 2001; Sher, 2003). Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios como el realizado por Golden et al. (2005), quienes reportaron una mejoría significativa en manifestaciones clínicas de depresión en pacientes diagnosticados con trastornos afectivos estacionales y no estacionales.

5. Importancia del sueño para la actividad cognitiva.

Como se ha señalado, es conocida la relación existente entre la calidad del sueño y la cognición de las personas. Dentro de los componentes afectados a nivel cognitivo tras la pérdida del sueño, se encuentra la atención sostenida, flexibilidad cognitiva, tiempo de reacción, toma de decisiones, capacidad de juicio, la autovigilancia y la autocrítica, entre otras funciones básicas de la cognición (Carrillo-Mora, et al., 2013; CERI, 2009). Sin embargo, son interesantes los hallazgos de Kerkhof y Van (2010), quienes refieren la aparición de una adaptación a los síntomas de una privación crónica del sueño, como la fatiga, la somnolencia o las alteraciones del humor, a pesar de que el compromiso cognitivo aumente. Lo cual se debe probablemente a la secreción de hormonas

de estrés como resultante de la falta de sueño (Carrillo-Mora et al., 2013).

En tal sentido, las alteraciones asociadas al dormir, generan especialmente afecciones en la memoria (Arnedt, Owens, Crouch, Stahl & Carskadon, 2005; Carrillo-Mora et al., 2013; Miró, Cano-Lozano & Buella-Casal, 2005) y en los procesos de aprendizaje (Carrillo-Mora et al., 2013; Howard, 2005; Rosales, Egoavil, La Cruz & Rey de Castro, 2007), incluso se establece un nexo entre ambos (Dzib-Goodin, Sanders & Yelizarov, 2017), donde se indica que el sueño después del aprendizaje favorece la consolidación de la memoria (CERI, 2009; Maquet, 2001; Huber, Ghilardi, Massimini & Tononi, 2004; Marshall, Helgadottir, Molle & Born, 2006; Yoo, Hu, Gujar, Jolesz & Walker, 2007). Más aún, existe quienes establecen una diferencia en los beneficios mnésicos entre el sueño *REM* y el sueño de ondas lentas, donde el primero tendría efectos sobre la consolidación de destrezas o habilidades y el segundo aumentaría la consolidación de memorias declarativas o explícitas dependientes del hipocampo (CERI, 2009; Diekelmann & Born 2010).

A este respecto, es pertinente rescatar las observaciones de las áreas cerebrales activadas durante el proceso de aprendizaje, siendo las mismas activadas durante el sueño, especialmente en el sueño *No REM* (Born & Wilhelm, 2012). Asimismo, ocurre en el caso de la memoria, donde las estructuras necesarias para su consolidación están activas en el sueño *REM* (Reinoso-Suarez, 2002). Otras sustancias participantes son el GABA en el aprendizaje y la acetilcolina en la memoria (Díaz, 2009; Díaz-Negrillo, 2013; Ruetti, Justel & Bentosela, 2009). En últimas, el sostener una higiene de sueño adecuada, con el paso de la edad, contribuye al desarrollo cognitivo positivo, a un mejor rendimiento académico y de actividad diaria (Cladellas, Chamarro, Badia, Oberst & Carbonell, 2014; Del Pielago, Failoc,

Plasencia & Díaz, 2013; Sierra, Jiménez-Navarro & Martín-Ortiz, 2002), y por supuesto al estado general de salud física y psicológica (Marín, Franco, Vinaccia, Tobón & Sandín, 2008; Miró, Cano-Lozano & Buela-Casal, 2005; Miró, Martínez & Arriaza, 2006; Vinaccia & Orozco, 2005), lo que se traduce en una mejora en la calidad de vida.

6. Influencia de la intervención clínica sobre las alteraciones del sueño.

Es importante destacar la escasa relevancia que se ha dado al tratamiento de los trastornos de sueño por parte de los especialistas y de los pacientes. Particularmente, en una muestra de 590 personas más de la tercera parte reconoció presentar algún trastorno del sueño, no obstante, menos de la quinta parte buscó y/u obtuvo ayuda profesional. Mientras que aquellos que sí consultaron a su médico, afirmaron que las recomendaciones más frecuentes son consultar con un especialista, tener una alimentación balanceada, hacer ejercicio y el consumo medicado de fármacos (Rey de Castro, Álvarez & Gaffo, 2005), como los antidepresivos (trazodona), antipsicóticos (quetiapina) con efectos sedantes y antihistamínicos (hidroxicina); llegando a tener poco cuidado y cuenta de los principios farmacocinéticos, a saber, la absorción, tiempo hasta que alcanza la concentración máxima, semivida de eliminación, actividad sobre los receptores, capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica, dosis y frecuencia, además de no considerar del todo aspectos de inocuidad, como la capacidad de producir tolerancia, abuso, dependencia, abstinencia (incluso riesgo de recaída del insomnio), y las interacciones farmacológicas entre medicamentos y enfermedades (NIH, 2016).

Por otra parte, y siguiendo la línea de intervenciones farmacológicas, se ha propuesto el uso de ciertos fármacos antidepresivos como la Venlafaxina y la

Fluvoxamina que actuarían como inhibidores en la degradación de la melatonina, para las alteraciones del sueño asociadas al patrón de secreción de esta hormona en los trastornos del estado del ánimo (como TAB, TDM, TAE, entre otros), mejorando la calidad del sueño en pacientes con depresión, aunque no se constata una eficacia directa respecto al estado de ánimo o frente a pacientes con TDM resistentes a tratamientos farmacológicos (Dalton, Rotondi, Levitan, Kennedy & Brown, 2000); sin embargo, estos hallazgos dan apertura a la posibilidad de crear futuros medicamentos agonistas de melatonina pero con propiedades diferentes que logren tener un efecto en el estado anímico de este tipo de pacientes. Pese a esto, otros autores afirman que el consumo de fármacos contribuye más a agravar el problema que a mejorarlo (Aguilera, Díaz & Sánchez, 2012), por lo que su formulación y consumo ha llegado a ser indiscriminado.

Pese a lo anterior, también es común el uso de medicamentos para el tratamiento del insomnio, como las benzodiazepinas, agonistas de los receptores GABA no benzodiazepínicos y agonistas de los receptores de melatonina (Aguilera, Díaz & Sánchez, 2012). Adicional, y como se ha hecho énfasis en otros apartados, es indispensable llegar a la causa de la alteración, estableciendo, a su vez, el nivel de gravedad y su duración, y mientras se trata el origen se puede mejorar el sueño con medidas psicológicas y farmacológicas (Sarraís & De Castro, 2007). En este sentido, la terapia cognitiva conductual para el insomnio, también llamada "TCC-I", se sugiere como primer tratamiento. Ésta, consiste en un programa estructurado que ayuda al paciente básicamente a identificar los pensamientos y las conductas que provocan los problemas de sueño y reemplazarlos por pensamientos y hábitos que fomentan el sueño profundo. Dentro de las técnicas más importantes de la "TCC-I",

se encuentra la terapia de control del estímulo, restricción del sueño, higiene del sueño, mejora del entorno para dormir, entrenamiento de relajación, permanecer despierto de una manera pasiva y la biorretroalimentación (Mayo Clinic, 2016).

Por otra parte, para la intervención del SAHOS, se ha utilizado un tratamiento con soporte ventilatorio nocturno (Terán, et al., 2000) y la adenoamigdalectomía, que presenta una eficacia del 78%, teniendo en cuenta que la causa principal del SAHOS en los niños es la hipertrofia adenoamigdal (Lloberes et al., 2011; Suárez, Martín, Reynoso & Sánchez-Carpintero, 2005). Igualmente, se ha recurrido a la presión positiva continua en vías aéreas por vía nasal (CPAP) y a los dispositivos odontológicos de avance mandibular en pacientes roncadores simples o con síndrome de resistencia aumentada de las vías aéreas superiores [SRAVAS] (Sala, Nigro, Rabec, Guardia & Smurra, 2001), así como también se continúan sugiriendo los tratamientos conservadores (higiene del sueño), especialmente de tipo posicional, dietético en personas con obesidad y el tratamiento farmacológico con antagonistas de receptores de los leucotrienos, corticoides tópicos, las benzodiacepinas, acetazolamida, antagonistas opiáceos, medroxyprogesterona, nicotina, fármacos psicotrópicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] (GuíaSalud, 2017; Lloberes et al., 2011; Piera, 2001).

Pese a lo anterior, en los últimos años se ha implementado la cirugía robótica por cavidad oral, donde es posible extraer los tejidos sobrantes sin procedimientos abiertos mediante la precisión del robot Da Vinci, el cual ha demostrado efectividad definitiva en el 90% de las apneas obstructivas del sueño; esto lleva consigo el supuesto del déficit de oxígeno presente en el SAHOS (Zulueta, 2015).

De otro lado, dentro de las intervenciones no farmacológicas a nivel general, se ha recomendado la terapia cognitivo-conductual, la reestructuración cognitiva, la aplicación de técnicas de relajación y de tipo educativo (Ancoli-Israel, 2005; Milberg, 2001; Orozco-Gómez, Eustache-Rodríguez & Grosso-Torres, 2012; Rey de Castro, Alvarez & Gaffo, 2005). En los cambios a nivel externo, se sugiere limitar el nivel de ruido ambiental, evitar tomar siestas durante el día (Aguilera, Díaz & Sánchez, 2012), restringir el tabaquismo, la alimentación y el consumo de alcohol de 4 a 6 horas antes de acostarse (NIH, 2016), despertarse y acostarse todos los días a la misma hora, no realizar actividades excitantes en las horas previas a acostarse, tomar baños a temperatura corporal por su efecto relajante (Sarraís & De Castro, 2007), evitar la utilización de aparatos electrónicos, pasar algún tiempo al aire libre todos los días (Arbuckle et al., 2010), incentivar la exposición a la luz brillante durante el día y disminuirla a partir de las 9pm (Wakamura & Tokura, 2001) y suprimir la ingesta de sustancias con efecto activador como la cafeína (Carrillo-Mora, Ramírez-Peris & Magaña-Vázquez, 2013; Sierra, Jiménez-Navarro & Martín-Ortiz, 2002), un antagonista competitivo de los receptores adenosínicos del SNC, lo que genera un efecto psicoestimulante (Pardo, Alvarez, Barral & Farré, 2007). Lo anterior es importante, en la medida en que constituyen hábitos controlables, por lo tanto, pueden ser aprendidos, desaprendidos y modificados (Orozco-Gómez, Eustache-Rodríguez & Grosso-Torres, 2012), con efecto directo y/o indirecto sobre los mecanismos biológicos que regulan el ciclo circadiano.

7. Análisis integrativo del sueño y sus influencias; síntesis y conclusiones.

Con el devenir de la ciencia y las investigaciones, el estudio de los ritmos biológicos de los seres vivos, su organización

temporal, alteraciones y mecanismos implicados en su regulación, además de las influencias, tanto endógenas como exógenas al individuo, ha hecho que la cronobiología se consolide como una ciencia de creciente impacto a nivel interdisciplinar, y que, condensada en las neurociencias, ha posibilitado la comprensión del comportamiento de los seres vivos, para el caso particular, los humanos. Por lo que, el abordaje de los ritmos biológicos como resultante adaptativo de la evolución ha expandido el conocimiento que se tiene sobre el impacto de variables medioambientales y desequilibrios neuroquímicos sobre la salud y la enfermedad; y cómo esto varía en consideración a los diversos momentos de desarrollo neurobiológico y su resultante neurofuncional en un organismo.

En consideración a tal desarrollo, y tal como se señaló en apartados anteriores, cabe resaltar que con el aumento de la edad disminuye la segregación de melatonina (Purves et al., 2012; Purves et al., 2017); subproducto hormonal clave en la regulación del ciclo sueño/vigilia y los ritmos circadianos. Esto se debe a que durante la adolescencia suelen producirse calcificaciones de la glándula pineal, por lo que posterior a los 30 años de edad la síntesis de melatonina disminuye significativamente y las altas concentraciones de serotonina pueden inducir alteraciones del estado de ánimo, principalmente de tipo depresivo; en consecuencia, dentro de un proceso de envejecimiento normal, y en un afán por regular la homeóstasis, los ritmos biológicos se reorganizan para compensar el deterioro estructural y se induce químicamente un periodo de mayor vigilia, sin que implique necesariamente un estado de alerta optimizado, lo que conlleva a que, con el aumento de la edad, las horas de sueño sean cada vez menos y los procesos hormonales se regularán para que esto suceda; estableciéndose así una nueva homeóstasis

e, por ende, un ciclo sueño/vigilia diferente al de años anteriores.

A ello se agrega que la intensidad lumínica por evolución ha regulado el ciclo natural de sueño/vigilia y es el interruptor ambiental de los circuitos neuroquímicos descritos. En este sentido, como análisis primordial cabe destacar que, ante la presencia de luz artificial, en periodos de sueño, la señal que el sistema nervioso recibe es de actividad y no de reposo, lo que conllevará a alteraciones en la sincronía de los ritmos y ciclos del sueño, propiciando fallos en la segregación de melatonina y desregulaciones en la serotonina como neurotransmisor del cual se degrada; esto se traduce principalmente en alteraciones emocionales caracterizadas por estados depresivos y cambios de humor, por ser la serotonina el NT clave para estos estados y el más abundante durante el sueño. En tal sentido, a largo plazo las repercusiones causadas por problemas relacionados con el sueño también tendrán impacto directo sobre la actividad de NT como la acetilcolina y el GABA, interviniendo negativamente sobre los procesos de aprendizaje y memoria, conllevando a deterioros de la función. También se ha documentado que los problemas relacionados con el sueño, en cantidad y calidad afectan significativamente el metabolismo y estructura de los lóbulos frontales, por lo que las funciones ejecutivas, expresadas principalmente por medio de la toma de decisiones y la resolución de problemas, se verán comprometidas, así como la actividad cerebral de orden superior en general, y dificultarán la cotidianidad del individuo disminuyendo la calidad de vida, sus habilidades y sus interacciones sociales, con impacto creciente en los productos de la actividad cerebral de tipo cognitivo.

Cabe destacar que, independientemente de la especie, los procesos neurobiológicos del sueño son cruciales para un óptimo funcionamiento de

los sistemas orgánicos con los cuales interactúan directa o indirectamente, e incluso un adecuado proceso de sueño es clave para los estados de vigilia. Por lo que, como lo plantearon Cirelli y Tononi (2008) la actividad del sueño es relevante aun cuando varía entre especies y por edad cronológica. A partir de los correlatos neurobiológicos ya descritos, en los humanos particularmente, el sueño representa un factor crucial para la expresión de los estados de ánimo y el adecuado funcionamiento general de los productos de la actividad cerebral; principalmente de la función cognitiva y la salud mental. Así, las alteraciones del sueño, ya sean orgánicas o químicas, son una influencia determinante para el desarrollo y curso de episodios transitorios de fallos psicológicos (donde destacan los cambios de humor, la labilidad emocional, agresividad y conductas negativas) o neuropsicológicos (caracterizados principalmente por fallos en procesos de atención y de orden ejecutivo) que, de continuar, a largo plazo pueden desencadenar trastornos psiquiátricos de mayor nivel, con secuelas significativas y duraderas sobre la actividad cognitiva.

En este sentido, el abordaje interdisciplinar del sueño, tanto con fines investigativos como de intervención, es crucial para el desarrollo de planes y programas de rehabilitación de la función cerebral asociada las alteraciones de los ritmos biológicos y, principalmente, al deterioro de la calidad del sueño, donde se hace necesario comprender las bases neurobiológicas y adaptativas en toda su extensión; así como las influencias medioambientales sobre la química cerebral y el funcionamiento de los sistemas neuroendocrinos, e integrar esto a los tratamientos farmacológicos, nutricionales, quirúrgicos psiquiátricos y neuropsicológicos en pro de la calidad de vida de pacientes y no pacientes, fomentando, a su vez, la higiene correcta del sueño y la búsqueda de atención

profesional especializada, minimizando el impacto que se genera sobre el deterioro progresivo de la estructura biológica, su funcionalidad y, particularmente, la salud mental.

REFERENCIAS

- Aguilar, L., Espinoza, G., Oruro, E. & León, R. (2012). Breves consideraciones sobre el papel del sueño en la memoria y el aprendizaje. Módulo VI Curso 1. Factores que afectan el aprendizaje. Diplomado Neuropedagogía a distancia, CEREBRUM y ASEDH.
- Aguilar, M., Sánchez, A., Mur, N., García, I. & Guisado, R. (2013). Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño y factores de riesgo en el niño y el adolescente; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6), 1781-1791. doi: 0.3305/nh.2013.28.6.6939
- Aguilera, L., Díaz, M. & Sánchez, H. (2012). Trastornos del sueño en el paciente adulto hospitalizado. *Revista - Hospital Clínico Universidad de Chile*, 23, 13-20. Recuperado de https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/trastorno_sueno_hospitalizado.pdf
- Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9), 24-30. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336039>
- Anmella, G., Costanzo, M., Rosas, M. & Arroyo, M. (2017). Una revisión de los trastornos del sueño en la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 24(2), 55-63. doi: 10.1016/j.psiq.2017.05.005
- Arbuckle, R., Abetz, L., Durmer, J., Ivanenko, A., Owens, J., Croenlein, J. (...), Picchietti, D. (2010). Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep Medicine*, 11(9), 897-906. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.016
- Arnold, J., Owens, J., Crouch, M., Stahl, J. & Carskadon, M. (2005). Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. *Journal of the American Medical Association*, 294(9), 1025-1033. doi: 10.1001/jama.294.9.1025
- Asociación Americana de Psiquiatría [APA]. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5 (5ª Ed)*. España: Ed. Médica Panamericana.
- Baldwin, C., Ervin, A., Mays, M., Robbins, J., Shafazand, S., Walsleben, J. & Weaver, T. (2010). Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(2), 176-183. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411696>
- Bartolotti, E. (2007). El Síndrome de Déficit Atencional del Escolar como Expresión Clínica de los Trastornos del Sueño de Tipo Comicial. *Cuadernos de Neuropsicología*, 1(1), 18-29. Recuperado de <http://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/25/24>
- Bauzano-Poley, E. (2003). El insomnio en la infancia. *Revista de Neurología*, 36(4), 381-390. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/2002229>
- Benington, J. & Heller, H. (1995). Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research*, 681(1-2), 141-146. doi: 10.1016/0006-8993(95)00305-A
- Berson, D., Dunn, F. & Motoharu, T. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557), 1070-1073. doi: 10.1126/science.1067262
- Betancourt, Y., Jiménez, C. & Jiménez, J. (2006). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos del sueño.

- Revista de Neurología, 42(2), 37-51. doi: 10.1016/j.rmcl.2015.02.005
- Boix, C., López-Torres, J., David, Y., Tellez, J., Villena, A. & Párraga, I. (2009). Trastornos del sueño y condiciones ambientales en mayores de 65 años. *Atención Primaria*, 41(10), 564-569. doi: 10.1016/j.aprim.2008.11.015
- Born, J. & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 76(2), 192-203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6
- Caballero-Martínez, L. (2008). Ritmos biológicos, sueño y depresión: Agomelatina en el tratamiento de la depresión. *Archivos de psiquiatría*, 72(1-4), 28-49. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3146015.pdf>
- Carlson, N. (2014). *Fisiología de la conducta*, (11ª Ed.). Madrid: Pearson Education S.A.
- Carrillo-Mora, P., Ramírez-Peris, J. & Magaña-Vázquez, K. (2013). Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México*, 56(4), 5-15. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400002
- Center for educational reserarch & innovation -CERI. (2009). *Understanding the Brain: The Birth of a Learning Science*. Ed. UCSH and OCDE, París.
- Chokroverty, S., Radtke, R. & Mullington, J. (2011). Cap. 41. Polysomnography: Technical and clinical aspects. En: Schomer, D. & Lopes Da Silva, F. (Ed.), *Niedermeyer's Electroencephalography*. 6ta ed. (p. 817-862). USA: Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
- Chou, T., Bjorkum, A., Gaus, S., Lu, J., Scammell, T. & Saper, C. (2002). Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 977-990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-03-00977.2002
- Chung, J., Lee, K., Kim, S., Kim, E., Jeong, S., Jung, H., Choi, J., Ahn, Y. (...), Joo, E. (2012). Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Journal Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 10 (2), 110-116. doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.110.
- Cirelli, C. & Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLoS Biology*, 6(8), 216. doi: 10.1371/journal.pbio.0060216.
- Cladellas, R., Chamarro, A., Badía, M., Oberst, U. & Carbonell, X. (2014). Efectos de las horas y los hábitos de sueño en el rendimiento académico de niños de 6 y 7 años: un estudio preliminar. *Cultura y Educación*, 23, 119-128. doi: 10.1174/113564011794728524
- Colten, H. & Altevogt, B. (2006). *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC), United States (US): National Academic Press.
- Dallaspezia, S. & Benedetti, F. (2009). Melatonin, Circadian rhythms, and Clock genes in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), 488-493. doi: 10.1007/s11920-009-0074-1
- Dalton, E., Rotondi, D., Levitan, R., Kennedy, S. & Brown, G. (2000). Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 25(1), 48-52. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721684>
- Daley, M., Morin, C., LeBlanc, M., Grégoire, J. & Savard, J. (2009). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32(1), 55-64. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189779>
- Danilenko, K. & Levitan, R. (2012). Seasonal affective disorder. *Handbook of clinical Neurology*, 106, 279-289. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00017-6
- Del Pielago, A., Failoc, V., Plasencia, E. & Díaz, C. (2013). Calidad de sueño y estilo de aprendizaje en estudiantes de Medicina Humana de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. *Acta Médica Peruana*, 30(4), 63-68. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172013000400002
- Desan P. & Oren, D. (2001). Is seasonal affective disorder a disorder of circadian rhythms? *CNS Spectrums*, 6(6), 487-494. doi: 10.1017/S1092852900008038
- Díaz, J. (2009). Persona, mente y memoria. *Salud Mental*, 32(6), 513-526. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-33252009000600009&script=sci_arttext
- Díaz-Campo, Y., Díaz-Campo, C., Puerma, C., Viedma, M, Aulet, A., Lázaro, E. & Fernández, O. (2008). La calidad del sueño en los profesionales sanitarios de dos Áreas de Salud de Castilla-La Mancha. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(4), 156-161. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2008000200004
- Díaz-Negrillo, A. (2013). Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Archivos de Neurociencias*, 18(1), 42-50. Recuperado de <http://docplayer.es/21562350-Bases-bioquimicas-implicadas-en-la-regulacion-del-sueno-antonio-diaz-negrillo-resumen.html>
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126. doi: 10.1038/nrn2762
- Dzib-Goodin, A., Sanders, L. y Yelizarov, D. (2017). Sistemas Neuro-Moleculares necesarios para el proceso de memoria. *Cuadernos de Neuropsicología*, 11(1), 82(102). doi: 10.7714/CNPS/11.1.204
- Escobar-Córdoba, F. & Liendo, C. (2012). Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Revista de la Facultad de Medicina*, 60(1), 1-4. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112012000100001
- Fort, O., Bassetti, C. & Luppi, P. (2009). Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1741-1753. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06722.x
- Gatón, M., González, M. & Gaviria, M. (2015). Trastornos afectivos estacionales, "winter blues". *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(126), 367-380. doi: 10.4321/S0211-57352015000200010
- González, L., Castaño, J., Herrera, V., Jiménez, A., Lentijo, P., Sierra A. & Zuluaga, L. (2008). Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. *Archivos de Medicina (Col)*, 8(2), 89-97. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/2738/273820368002/>
- Golden, R., Gaynes, B., Ekstrom, R., Hamer, R., Jacobsen, F., Suppes, T. (...), Nemeroff, C. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: A review and meta-analysis of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 656-662. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.656
- Guía Salud. (2017). *Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria*. Recuperado de http://www.guiasalud.es/egpc/TSueno_infado/completa/apartado_07/definicion.html
- Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D. & Szymusiak, R. (2006). Homeostatic regulation of sleep: A role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 26(37), 9426-9433; doi: 10.1523/JNEUROSCI.2012-06.2006
- Hallam, K., Olver, J & Norman, T. (2005a). Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 30(7), 1400-1404. doi: 10.1038/sj.npp.1300739
- Hallam, K., Olver, J., Horgan, J., McGrath, C. & Norman, T. (2005b). Low doses of lithium carbonate reduce melatonin light sensitivity

- in healthy volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(2), 255-259. doi: 10.1017/S1461145704004894
- Harpold, T., Wozniak, J., Kwon, A., Gilbert, J., Wood, J., Smith, L. & Biederman, J. (2005). Examining the association between pediatric bipolar disorder and anxiety disorders in psychiatrically referred children and adolescents. *Journal Affective Disorders*, 88 (1), 19-26. doi: 10.1016/j.jad.2005.05.016
- Hillman, D., Murphy, A. & Pezzullo, L. (2006). The economic cost of sleep disorders. *Sleep*, 29(3), 299-305. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553015>
- Hossain, J. & Shapiro, C. (2002). The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep Breath*, 6(2), 85-102. doi: 10.1007/s11325-002-0085-1
- Howard, S. (2005). Sleep deprivation and physician performance: Why should I care? *BUMC Proceedings*, 18(2), 108-112. doi: 10.1080/08998280.2005.11928045
- Huber, R., Ghilardi, R., Massimini, G. & Tononi, G. (2004). "Local Sleep and Learning". *Nature*, 430(6995), 78-81. doi: 10.1038/nature02663
- Idiazábal-Aletxa, M. & Aliagas-Martínez, S. (2009). Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, 48(2), 13-16. Recuperado de <https://medes.com/publication/47477>
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S. & Hudspeth, A. (2013). *Principles of neural science* (5 Ed.). Editor the McGraw-Hill Medical. New York.
- Kerkhof, G. & Van, H. (2010). Human Sleep and Cognition. *Progress in Brain Research*, 185, 91-104. doi: 10.1016/B978-0-444-53817-8.00020-7
- Knutson, K., Van Cauter, E., Rathouz, P., DeLeire, T. & Lauderdale, D. (2010). Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep*, 33(1), 37-45. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120619>
- Krueger, P. & Friedman, E. (2009). Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 169(9), 1052-1063. doi: 10.1093/aje/kwp023.
- Lack, L. & Wright, H. (2007). Chronobiology of sleep in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(10), 1205-1215. doi: 10.1007/s00018-007-6531-2
- Léger, D., Poursain, B., Neubauer, D. & Uchiyama, M. (2008). An international survey of sleeping problems in the general population. *Current Medical Research and Opinion*, 24(1), 307-317. doi: 10.1185/030079907X253771
- Lewy, A., Emens, J., Jackman, A. & Yuhas, K. (2006). Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiology International*, 23(1-2), 403-412. doi: 10.1080/07420520500545862
- Lloberes, P., Durán-Cantolla, J., Martínez-García, M., Marín J., Ferrere, A. Corral, J. (...), Terán-Santos, J. (2011). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Archivos de Bronconeumología*, 47(3), 143-156. doi: 10.1016/j.arbres.2011.01.001
- López, F., Fernández, O., Mareque, M. & Fernández, L. (2012). Abordaje terapéutico del insomnio. *Medicina de Familia*, 44(2), 79-81. doi: 10.1016/j.semerg.2011.11.003
- Lu, J., Greco, M., Shiromani, P. & Saper, C. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*, 20 (10), 3830-3842. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-10-03830.2000
- Lucero, C., Buonanotte, C., Perrote, F., Concar, I., Quevedo, P., Passagliad, G. & Mauch, P. (2014). Trastornos del sueño-vigilia en alumnos de 5° año de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba y su impacto sobre el rendimiento académico. *Neurología Argentina*, 6(4), 184-192. doi: 10.1016/j.neuarg.2014.05.006
- Madrid, J. & Rol de Lama, M. (2006). *Cronobiología básica y clínica*. Madrid: Editeca red.
- Manabe, K., Matsui, T., Yamaya, M., Sato-Nakagawa, T., Okamura, N., Arai, H. & Sasaki, H. (2000). Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology*, 46(6), 318-322. doi: 10.1159/000022184
- Maquet, P. (2001). "The Role of Sleep in Learning and Memory". *Science*, 294(5544), 1048-1052. doi: 10.1126/science.1062856
- Marcus, C. (2004). Evaluating the Upper Airway during Wakefulness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(2), 140-1. doi: 10.1164/rccm.2311004
- Marín, H., Franco, A., Vinacci, S., Tobón, S. & Sandín, B. (2008). Trastornos del sueño, salud y calidad de vida: Una perspectiva desde la medicina comportamental del sueño. *Suma Psicológica*, 15(1), 217-240. doi: 10.14349/sumapsi2008.24
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M. & Born, J. (2006). "Boosting Slow Oscillations during Sleep Potentiates Memory". *Nature*, 444(7119), 610-613. doi: 10.1038/nature05278
- Martínez-Nicolás, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. & Rol, M. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, 28(7), 617-629. doi: 10.3109/07420528.2011.59
- MacQueen, G., Grof, P., Alda, M., Marriott, M., Young, L. & Duffy, A. (2004). A pilot study of visual backward masking performance among affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Journal Bipolar Disorder*, 6(5), 374-378. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00133.x.
- Masa, J., Barbé, F., Capote, F., Chiner, E., Díaz, J. (...), Zamarrón, C. (2007). Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). *Archivos de Bronconeumología*, 43(4), 188-198. doi: 10.1157/13100537
- Mayo Clinic. (2016). Tratamiento del insomnio: terapia cognitiva conductual en vez de pastillas para dormir. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/insomnia/in-depth/insomnia-treatment/art-20046677>
- Medina, O., Sánchez, N., Conejo, J., Fraguas, D. & Arango, C. (2007). Alteraciones del sueño en los trastornos psiquiátricos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 36(4), 701-717. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/806/80636410/>
- Milberg, F. (2001). Dificultad para conciliar el sueño y despertares nocturnos como motivo de consulta pediátrica. *Archivos Argentinos De Pediatría*, 99(6), 503-509. Recuperado de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=314177&indexSearch=ID>
- Miró, E., Cano-Lozano, M. & Buela-Casal, G. (2005). Sueño y calidad de vida. *Revista Colombiana de Psicología*, 14, 11-27. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/804/80401401/>
- Miró, E., Martínez, P. & Arriaza, R. (2006). Influencia de la cantidad y la calidad subjetiva de sueño en la ansiedad y el estado de ánimo deprimido. *Salud Mental*, 29(2), 30-37. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/582/58222906.pdf>
- Mondragón-Rezola, E., Arratibel-Echarren, I., Ruiz-Martínez, J. & Martí-Massó, J. (2010). Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. *Revista de Neurología*, 50(2), 21-26. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/20097353278>
- NIH, Instituto Nacional del Cáncer. (2016). Trastornos del sueño (PDQ®)—Versión para profesionales de salud. Recuperado de https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/insomnio/trastornos-del-sueno-pro-pdq#link/_98_toc
- O'Brien, L., Holbrook, C., Mervis, C., Klaus, C., Bruner, J. (...), Gozal, D. (2003). Sleep and neurobehavioral characteristics of 5 to 7 years old children with parentally reported symptoms of attention deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 111(3), 554-633. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612236>
- Orozco-Gómez, A., Eustache-Rodríguez, V. & Grosso-Torres, L. Programa de intervención cognoscitivo conductual en la calidad

- de sueño de cuidadores familiares. *Revista Colombiana de Enfermería*, 7(7), 75-85. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4066516>
- Ortiz-Tudela, E., Bonmati-Carrión, M.A., De la Fuente, M. & Mendiola, P. (2012). La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(4), 168-173. doi: 10.1016/j.regg.2011.09.013
- Pardo, R., Alvarez, Y., Barral, D. & Farré, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19 (3), 225-238. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/2891/289122084002/>
- Pérez-Larayá, J., Toledo, J., Urrestarazu, E. & Iriarte, J. (2007). Clasificación de los trastornos del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(1), 19-36. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000200003&lng=es&tlng=es.
- Pérez-León, J. & Brown, R. (2009). Las células con melanopsina: nuevos fotorreceptores en la retina de los vertebrados. *REB: Revista de educación bioquímica*, 28(1), 9-18. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2009/reb091c.pdf>
- Piera, M. (2001). Síndrome de la apnea obstructiva del sueño. Descripción y tratamiento. *Farmacia Profesional*, 15, 62-69. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-sindrome-apnea-obstruccion-del-sueno-10021989>
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A. & White, L. (2012). *Neuroscience* (5ª Ed.). Massachusetts: Sinauer Associates, INC.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., Mooney, R.D. (...), White, L. (2017). *Neuroscience* (6ª Ed.). United Kingdom: Oxford University Press.
- Quevedo-Blasco, V. & Quevedo-Blasco, R. (2011). Influencia del grado de somnolencia, cantidad y calidad de sueño sobre el rendimiento académico en adolescentes. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 11 (1), 49-65. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/337/33715423004/>
- Ram, S., Seirawan, H., Kumar, S. & Clark, G. (2010). Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath*, 14(1), 63-70. doi: 10.1007/s11325-009-0281-3
- Redline, S., Kirchner, H., Quan, S., Gottlieb, D., Kapur, V. & Newman, A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 406-418. doi: 10.1001/archinte.164.4.406
- Reinoso-Suarez F. (2002). *Investidura como Doctor Honoris Causa*. Ed. UNSA, Madrid.
- Rey de Castro, J., Alvarez, J. & Gaffo, A. (2005). Síntomas relacionados a trastornos del sueño en supuestos sanos que asisten a un centro de Atención Primaria de Salud. *Revista Médica Herediana*, 16(1), 31-38. doi: 10.20453/rmh.v16i1.861
- Ríos-Flórez, J. & Escudero-Corrales, C. (2017). Neuropsychological characteristics and biological and conceptual basis of bipolar affective disorder. *Katharsis*, (24), 241-263. doi: 10.25057/25005731.972
- Rosales, E., Egoavil, M., La Cruz, C. & Rey de Castro, J. (2007). Somnolencia y calidad del sueño en estudiantes de medicina de una universidad peruana. *Anales de la Facultad de Medicina*, 68(2), 150-158. doi: 10.15381/anales.v68i2.1225
- Rosenwasser, A. (2009) Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 61(2), 281-306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001
- Ruetti, E., Justel, N. & Bentosela, M. (2009). Perspectivas clásicas y contemporáneas acerca de la memoria. *Suma Psicológica*, 16(1), 65-83. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/1342/134214337006/>
- Ruiz, C. (2007). Revisión de los diversos métodos de evaluación del trastorno de insomnio. *Anales de Psicología*, 23(1), 109-117. Recuperado de <https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/8103/1/Revision%20de%20los%20diversos%20metodos%20de%20evaluacion%20del%20trastorno%20de%20insomnio.pdf>
- Saavedra, J., Zúñiga, L., Navia, C. & Vásquez, J. (2013). Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Revista Morfolia*, 5(3), 16-35. Recuperado de <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/view/41615>
- Sala, H., Nigro, C., Rabec, C., Guardia A. & Smurra, M. (2001). Consenso argentino de trastornos respiratorios vinculados al sueño. *Medicina*, 61(3), 351-363. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Nigro/publication/237795982_Consenso_Argentino_de_Trastornos_Respiratorios_Vinculados_al_Sueno/links/00b4953731b02a883000000.pdf
- Saper, C., Chou, T. & Scammell, T. (2001). The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 726-731. doi: 10.1016/S0166-2236(00)02002-6
- Saper, C., Fuller, P., Pedersen, N., Lu, J. & Scammell, T. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
- Saper, C., Scammell, T. & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263. doi: 10.1038/nature04284
- Sarraís, F. & De Castro, P. (2007). El insomnio. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(1), 121-134. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272007000200011&script=sci_arttext&tlng=en
- Seguel, M. (2013). Trastornos del sueño en trastornos del ánimo y de la conducta alimentaria. *Revista Médica Clínica Los Condes*, 24(3), 487-493. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70185-8
- Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Khatami, R. & Bassetti, C. (2008). Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 131(2), 514-522. doi: 10.1093/brain/awm292
- Sher L. (2003). Aetiology and pathogenesis of mood disorders. *QJM: An International Journal of Medicine*, 96(4), 309-313. doi: 10.1093/qjmed/hcg044
- Siegel, J. (2008). Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences*, 31(4), 208-13. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.001
- Sierra, J., Jiménez-Navarro, C. & Martín-Ortiz, J. (2002). Calidad del sueño en estudiantes universitarios: importancia de la higiene del sueño. *Salud Mental*, 25(6), 35-43. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2002/sam026e.pdf>
- Sterman, M. & Clemente, C. (1962a). Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology*, 6(2), 91-102. doi: 10.1016/0014-4886(62)90080-8
- Sterman, M. & Clemente, C. (1962b). Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology*, 6(2), 103-117. doi: 10.1016/0014-4886(62)90081-X
- Suárez, M., Martín, M., Reynoso, C. & Sánchez-Carpintero, R. (2005). Trastornos del sueño en la niñez secundarios a alteraciones en las vías respiratorias superiores. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 49(1), 53-58. Recuperado de <https://www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revista-de-medicina/article/view/7502/6602>
- Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., Alam, M., Szymusiak, R. & McGinty, D. (2007). The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 27(7), 1616-1630. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3498-06.2007

- Sutton, D., Moldofsky, H. & Badley, E. (2001). Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep*, 24(6), 665-670. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560179>
- Takahashi, K., Lin, J. & Sakai, K. (2009). Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience*, 161(1), 269-292. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.075.
- Téllez-Vargas, J. (2005). Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I. *Avances en Psiquiatría Biológica*, 6(1), 6-31. Recuperado de <https://es.slideshare.net/vitriolum/nuevos-aspectos-clinicos-del-trastorno-afectivo-bipolar-tipo-I>
- Terán, J., Fernández, C. & Cordero, J. Situación en España de los recursos diagnósticos y de los tratamientos con presión positiva continua sobre la vía aérea, en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. *Archivos de Bronconeumología*, 36(9), 494-499. doi: 10.1016/S0300-2896
- Vales, L., Mora, B., Martínez, J., Gómez, C., Lungo, R. & Fígoli, I. (2018). Niveles de impulsividad motora asociados a somnolencia diurna excesiva en niños y niñas en situación de vulnerabilidad social. *Cuadernos de Neuropsicología*, 12(2), 1-17. doi: 10.7714/CNPS/12.2.204
- Vázquez-García, J., Lorenzi-Filho, G. & López-Varela, M. (2012). Síntomas y trastornos del dormir en hispanos y latinos: ¿Son poblaciones diferentes? *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 71(4), 364-371. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2012/nt124j.pdf>
- Velayos, J., Molerés, F., Irujo, A., Yllanes, D. & Paternain, B. (2007). Bases anatómicas del sueño. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 30(1), 7-17. Recuperado de <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/2093/1522>
- Vicente-Herrero, M., Torres, J., Ramírez, M., Terradillos, M. & López-González, A. (2014). Trastornos del sueño y trabajo. Aspectos preventivos, médico-legales y laborales. *Revista Española de Medicina Legal*, 40(2), 63-71. doi: 10.1016/j.reml.2013.06.001
- Vinaccia, S. & Orozco, L. (2005). Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas. *Perspectivas en Psicología*, 1(2), 125-137. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/679/67910202/>
- Wakamura, T. & Tokura, H. (2001). Influence of bright light during daytime on sleep parameters in hospitalized elderly patients. *Journal of Physiological Anthropology*, 20(6), 345-51. doi: 10.2114/jpa.20.345
- Wehr, T., Duncan, W., Sher, L., Aeschbach, D., Schwartz, P., Turner, E. (...), Rosenthal, N. (2001). A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1108-1114. doi: 10.1001/archpsyc.58.12.1108
- Yoo, S., Hu, P., Gujar, N., Jolesz, F. & Walker, M. (2007). Importancia del sueño en el proceso de consolidación de la memoria. *Nature Neuroscience*, 10, 385-392. Recuperado de <https://www.neurologia.com/noticia/30/noticia>
- Zulueta, J. (2015). Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Clínica Universidad de Navarra-España. Recuperado de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/apnea-sueno/tratamiento>